Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. A. Hirsch

# DAS VERHALTEN VON FREIEM UND GESAMTEM ÖSTRIOL UND VON URIN–ÖSTRIOL BEI FRAUEN MIT EPH – GESTOSE

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard–Karls–Universität
Tübingen

vorgelegt von
Albrecht Rieber
aus Nagold

1979

Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. A. Hirsch

# DAS VERHALTEN VON FREIEM UND GESAMTEM ÖSTRIOL UND VON URIN–ÖSTRIOL BEI FRAUEN MIT EPH – GESTOSE

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard–Karls–Universität
Tübingen

vorgelegt von
Albrecht Rieber
aus Nagold

1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. H. Heimann
Berichterstatter: Professor Dr. S. Heller
(Professor Dr. H. A. Hirsch)

---

Gedruckt bei Fa. H.-J. Köhler, Reprografischer Betrieb, Vor dem Kreuzberg 25, 7400 Tübingen

# Inhaltsverzeichnis


| | Seite |
|---|---|
| Einleitung | 2 |
| Die EPH - Gestose | 3 |
| Biosynthese der Östrogene | 10 |
| Östrogen-Metabolismus bei der Mutter | 18 |
| Östriol im mütterlichen Plasma | 21 |
| Östriol im mütterlichen Urin | 22 |
| Fragestellung | 24 |
| Material | 25 |
| Methodik | 26 |
| Bestimmung des Plasmaöstriols | 26 |
| Bestimmung des freien Plasmaöstriols | 26 |
| Bestimmung des Gesamtöstriols im Plasma | 29 |
| Bestimmung der Urinöstriolausscheidung | 33 |
| Statistische Auswertung | 37 |
| Vergleich des Verlaufs von Plasma $E_3$ ges., Plasma $E_3$ frei und Urin $E_3$ | 38 |
| Unkonjugiertes Plasma-Östriol | 42 |
| Konjugiertes Plasma-Östriol | 50 |
| Urin-Östriol | 59 |
| Diskussion | 69 |
| Zusammenfassung | 76 |
| Literatur | 77 |

## Einleitung

Die EPH - Gestose (früher Nephropathie, Toxikose, Präeklampsie) betrifft 10 % aller schwangeren Frauen. Sie hat an der perinatalen Mortalität einen Anteil von 40 % und ist damit der wichtigste Einzelfaktor.

Die EPH - Gestose ist somit eine wichtige schwangerschaftsspezifische Erkrankung. Durch eine entsprechende Therapie, insbesondere durch intensivierte Schwangerenbetreuung wird schon seit Jahren versucht, die Häufigkeit des Auftretens der EPH - Gestose zu reduzieren, die schweren Fälle in leichtere überzuführen und somit eine Senkung der perinatalen Sterblichkeit zu erreichen.

In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, ob die Bestimmung des konjugierten und freien Östriols im Plasma und die Messung des Östriols im Urin als Parameter der fetoplazentaren Einheit Aussagen über den Schweregrad der Erkrankung machen können und wie sich das Urin - Östriol, das konjugierte und das freie Plasma - Östriol bei den verschiedenen Schweregraden der Gestose zueinander verhalten.

In die Untersuchung einbezogen wurden Plasma- und Urinproben von der 31. bis zur 40. Schwangerschaftswoche, da besonders die Überwachung der letzten Schwangerschaftswochen von Interesse ist, denn erfahrungsgemäß fallen 2/3 aller fetalen Todesfälle in diesen Zeitabschnitt.

## Die EPH - Gestose

Die EPH - Gestose, die vorwiegend in der 2. Schwangerschaftshälfte auftritt, ist charakterisiert durch die Symptome: Ö d e m e (E) bei gleichzeitiger Gewichtszunahme von über 500 g/Woche, P r o t e i n u r i e (P) und H y p e r t o n i e (H). Bei den schweren Fällen kommen noch zerebrale (Krampfanfälle, Komata) und abdominelle Symptome hinzu.

Das American Comitee of Maternal Welfare hat 1949 versucht, eine pathogenetische Einteilung der Gestose vorzunehmen. Man entschied sich im wesentlichen zu den drei folgenden großen Gruppen:

1.) Die essentielle (schwangerschaftsbedingte) Spätgestose, eine Zusammenfassung von Krankheiten, die durch die Schwangerschaft entstanden sind.

2.) Die Pfropfgestose, eine durch die Schwangerschaft manifestierte Krankheit, die nicht durch die Schwangerschaft, sondern auf dem Boden einer präexistenten chronischen Gefäß- oder Nierenentzündung entstanden ist.

3.) Die nicht klassifizierbare Toxikose.

Die essentielle Gestose ohne disponierende Vorerkrankung findet sich gehäuft bei jungen Erstgebärenden und gehäuft, wenn infolge Überdehnung des Uterus die uteroplazentare Zirkulation beeinträchtigt werden kann (Zwilling, Hydramnion, Blasenmole). (Spannungstoxikose)

Von dem "Comitee on Terminology of the American College of Obstetrics and Gynecology" (ACOG) wurde eine Gliederung der Gestose nach Symptomen vorgeschlagen, wobei Pathogenese und Ätiologie unberücksichtigt bleiben. Auch die "Organisation Gestose" (Basel) vertritt diese Einteilung.

Diese Einteilung erfolgt in:

1.) Monosymptomatische EPH - Gestose mit Manifestation eines der in Frage kommenden Grundsymptome (also Ödeme oder Proteinurie oder Hypertonie).

2.) Polysymptomatische EPH - Gestose mit Manifestation von zwei oder mehr Symptomen.

3.) Präeklampsie = E.I. = eclampsia imminens, wobei subjektive Symptome zu den objektiven hinzutreten (Kopfschmerz, Augenflimmern, Nausea, Erbrechen).

4.) Eklampsie = E.C., Krampfanfälle und Koma.

(nach Rippmann, 1970)

Das ACOG hat darüber hinaus eine Gliederung der Eklampsie nach dem Schweregrad ihrer Erscheinungsform vorgeschlagen. Dieser Vorschlag ist von vielen Autoren erweitert worden (Goeke 1971, Kyank und Gülzow 1972, Goeke 1972, Rippmann und Rippert 1972).

Danach kann von einer Einteilung in drei Schweregrade gesprochen werden, die auf einem Bewertungssystem nach Punkten basieren. Der Schweregrad wird in Form des sog. "Gestose - Index" angegeben.

Dabei bedeuten:

1 - 3 Punkte eine leichte Gestose
4 - 6 Punkte eine mittelschwere Gestose
$\geq$ 7 Punkte eine schwere Gestose

Abb. (1) zeigt diesen Gestose - Index, der an der Universitäts - Frauenklinik Tübingen modifiziert wurde, um größere Kollektive zu erhalten.

| Punkte | 0 | 1 | 2 | 3 |
|---|---|---|---|---|
| Blutdruck | bis 135/85 | bis 140/90 | bis 160/100 | über 160/100 |
| Proteinurie g% Esbach | 0,4% | bis 1% | bis 2% | über 2% |
| Ödeme | keine | prä-tibial | peripher | generali-siert |

Eine EPH - Gestose wird als schwer bezeichnet, wenn die Summation der Punkte für objektive Symptome (Hypertonie, Proteinurie, Ödeme) den Gestose - Index von 7 erreicht oder darüber hinausgeht. Es wird auch von einer schweren EPH - Gestose gesprochen, wenn zerebrale oder visuelle Symptome auftreten oder Oberbauchbeschwerden, Nausea, Lungenödem oder Zyanose registriert werden.
Zur Bewertung dieser subjektiven Symptome steht auf Vorschlag der "Organisation Gestose" (Basel) die Vergabe von 5 - 9 Punkten zusätzlich zum Gestose - Index zur Verfügung, so daß bei schwerer Gestose diese Symptomatik mitberücksichtigt wird.

Bei 5 - 8 % aller Graviditäten ist nach Friedberg (1974) mit einer Spätgestose zu rechnen. Der Anteil der Eklampsien liegt bei 1 - 4 % aller Schwangerschaften (Martius 1972), wobei dieser Anteil durch eine bessere Schwangerschaftsüberwachung ständig im Sinken begriffen ist (Friedberg (1974) gibt eine Prozentzahl von 0,05 bis 0,1 % an). Bei der Einteilung nach Symptomen findet man hauptsächlich polysymptomatische Formen der Gestose, die monosymptomatischen Formen treten dagegen deutlich in den Hintergrund. (Kloos und Vogel 1974)

Die in der Literatur angegebenen Zahlen über den Anteil der einzelnen Formen der Spätgestosen sind wegen der unterschiedlichen Definitionen oft sehr verschieden und schwanken zum

Beispiel bei Pfropfgestosen zwischen 10 und 30 %. (Tab. von Dickmann bei Friedberg (1974))
Dabei ist der Anteil von älteren Schwangeren und von Mehrgebärenden gegenüber der essentiellen Gestose deutlich erhöht.

Die bei der EPH - Gestose auftretenden Plazentaveränderungen können die Entwicklung des Feten stark beeinträchtigen. Es kann zu einer respiratorischen Plazentainsuffizienz und damit zur perinatalen Asphyxie des Feten kommen oder zu einer nutritiven Plazentainsuffizienz mit konsekutiver Mangelentwicklung des Feten.

Die Schwere der Plazentaveränderungen sind von dem Ausprägungsgrad der Gestose abhängig. Man findet vor allem untergewichtige Plazenten mit herdförmigen Durchblutungsstörungen, mit roten und weißen Infarktbezirken.

Vermehrtes intervillöses Fibrin, Zottenfibrose und ausgeprägte Reifungsstörungen der Zotten spielen vor allem bei schweren Gestosen eine Rolle. (Bülow (1973), Gerl und Erhard (1969), Fox (1968))

Bei den schweren Fällen wird auch eine die Erkrankung begleitende disseminierte intravasale Gerinnung klinisch manifest, die zur Ausbildung von Thrombozyten - Fibrin - Aggregaten in allen Organen, vor allem in der Plazenta führt. (Kubli in Schettler (1976), Friedberg (1974))
Auch im Bereich der Spiralarterien findet man bei der EPH - Gestose schwerwiegende Veränderungen: Auftreibung der Intima, Polsterbildung, Fibrinappositionen auf veränderten Intimabezirken, fibrinöse Insudation der Arteriolenwand, Gefäßverschlüsse. (Becker (1970), Ludwig (1970))

Diese vielfältigen Veränderungen an der Plazenta und an den uterinen Gefäßen bilden die morphologischen Korrelate der bei der EPH - Gestose stark verminderten utero - plazentaren Perfusion (chronisch nutritive Plazentainsuffizienz) (Krause (1977))

Die folgende Abb. (2) zeigt noch einmal die wichtigsten morphologischen Unterschiede zwischen einer normalen und einer Gestoseplazenta (nach Aherne und Dunnill 1966).

| | Normal | Spätgestose |
|---|---|---|
| Volumen der Plazenta (ml) | 490 ml | 360 ml |
| Zottenoberfläche (Austauschfläche) ($m^2$) | 11-14 $m^2$ | 7,7 $m^2$ |
| Oberfläche der Zottenkapillaren ($m^2$) | 12 $m^2$ | 10 $m^2$ |
| Kapillar - Basalmembran | Verdickung + | Verdickung +++ |
| Absolutes Volumen des Zottentrophoblasten ($cm^3$) | 58 $cm^3$ | 30 $cm^3$ |
| % Degeneration des Zottentrophoblasten | 10-40 % | 90-100 % |
| Durchblutungsgröße des intervillösen Raumes (ml/min) | 500 ml/min | 170 ml/min |
| Glykogenreserven | +++ | vermindert |

Zweidrittel aller fetalen Todesfälle bei der Spätgestose ereignen sich im letzten Schwangerschaftsmonat. Bei der essentiellen Spätgestose beträgt die perinatale Sterblichkeit ca. 5 % (Martius 1973), bei schweren Präeklampsien steigt die kindliche Mortalität bis auf 30 % an (Friedberg 1974). Allgemein ist bei schweren Gestosen die kindliche Mortalität um das Vierfache, bei Pfropfgestosen um das Fünffache und bei Schwangerschaftseklampsien um das Elffache gegenüber der Norm erhöht (Friedberg 1974).

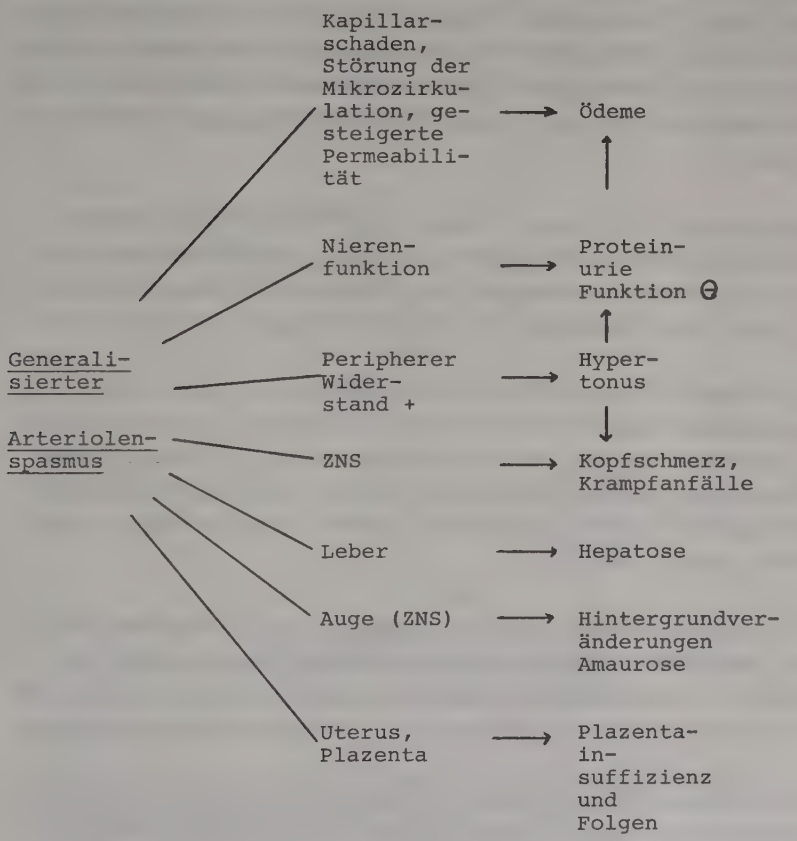
Zur Ätiologie der EPH - Gestose stehen zahlreiche Theorien zur Diskussion. John Sophian (1972) gibt in einer zweibändigen Zusammenfassung (Pregnancy - Nephropathy) einen Überblick über mehrere hundert Theorien. R. Schröder bezeichnet die Gestose als eine "Krankheit der Theorien".

Es soll deshalb nur stichwortartig ein Überblick über die wichtigsten ätiologischen Faktoren gegeben werden.
Heriditäre Faktoren und geographische Einflüsse beeinflussen die Häufigkeit des Auftretens der EPH - Gestose.
Alter und Parität spielen eine wichtige Rolle (junge und alte Erstgravide erkranken signifikant häufiger). Hier wird eine Unterentwicklung des uterinen Blutstromgebietes diskutiert, so daß während der Schwangerschaft die notwendige Adaptation des Blutstromgebietes an die Erfordernisse des graviden Uterus nicht optimal möglich ist.
Frauen mit Mehrlingsschwangerschaften, Blasenmolen, Hydramnion sind erhöht gefährdet (Spannungstoxikose).
Ernährungsanomalien (Übergewicht und Mangelernährung) spielen eine Rolle.
Ebenso findet man Spätgestosen gehäuft bei chronischen Gefäßleiden, wie zum Beispiel bei einer essentiellen Hypertonie oder bei Diabetes mellitus.
Als Folge der plazentaren Durchblutungsinsuffizienz sollen in der Plazenta pressorische Substanzen gebildet werden (eventuell Renin oder Hysterotonin), die dann den Hochdruck auslösen sollen.
In neuerer Zeit wird als Ursache der EPH - Gestose auch eine Antigen - Antikörperreaktion diskutiert, die durch eine Einschwemmung fetaler Elemente in den mütterlichen Kreislauf bedingt ist, da im Blut gestosekranker Frauen Gewebsantikörper gegen Plazenta, Niere und Leber nachgewiesen werden konnten.
In diesem Zusammenhang sind auch die regelmäßig zu beobachtenden Fibrinablagerungen in der Niere (Glomerula) und der Plazenta zu sehen. Bei der schweren EPH - Gestose neigen die Thrombozyten zur Aggregatbildung und nehmen mit zunehmender Schwere der Gestose zahlenmäßig ab.

Literaturübersichten bei Sophian (1972), Friedberg, Hochuli (1967), Sims (1970), Gant (1973), Marti (1977).

Pathogenetisch liegt dem Krankheitsbild ein generalisierter Spasmus der Arteriolen zugrunde mit konsekutiver Störung der Mikrozirkulation und einer Vielzahl potentieller Organmanifestationen. Man kann praktisch alle Symptome auf eine primäre Alteration im Arteriolen- und Kapillarbereich zurückführen.

Abb. 3




aus: Schmidt - Matthiesen 1976

## Biosynthese der Östrogene

Die vielfältigen morphologischen Veränderungen an der Plazenta, verbunden mit einer Verringerung der uteroplazentaren Durchblutung führen zur Ausbildung einer chronischen Plazentainsuffizienz bei Schwangeren mit EPH - Gestose. Nach Kloos (1966) und Vogel (1973) bedeutet dies das vollständige oder teilweise Unvermögen der Plazenta, den für eine regelrechte Entwicklung und Ernährung des Kindes notwendigen materno-plazento-fetalen Gas- und Substrataustausch adäquat zu gewährleisten. Die Konsequenzen der nutritiven Insuffizienz sind fetale Hypotrophie, intrauterine Asphyxie bis hin zum intrauterinen Fruchttod. Unter der Geburt können eine Hypoglycämie und Hypocalcämie auftreten, später können sich intellektuelle und/oder motorische Behinderungen ergeben (Rosso 1974).

Durch diese plazentaren Veränderungen ist auch die Stoffwechselaktivität der Plazenta als endokrines Organ betroffen; die fetale Hypotrophie bzw. Mangelversorgung führt ebenfalls zu einer verminderten endokrinen Aktivität des Feten.

Zur Diagnostik sowohl des fetalen Befindens als auch der plazentaren Funktion bietet sich das Östriol ($E_3$) an, da an der Synthese dieses Steroidhormons sowohl die fetale Nebennierenrinde und die Leber, als auch die Plazenta beteiligt sind (Beling (1974), Diczfalusy (1974), Hull (1976), Siiteri (1966), Kuss (1974)).

Bei der Erforschung der Physiologie der Steroidhormone während der Schwangerschaft machte sich der Mangel eines geeigneten Tiermodells erschwerend bemerkbar, da es hier große Unterschiede zwischen Primaten und Menschen gibt (Heap 1972).

So wurden fast alle diesbezüglichen Untersuchungen an Schwangeren im II. Trimenon durchgeführt, bei denen die Schwangerschaft aus medizinischer Indikation unterbrochen werden

mußte. Hier kamen vor allem radioaktiv markierte Substanzen zum Einsatz, deren Verteilung zwischen Mutter und Fetus gemessen wurde. Auch die isolierte, durchblutete Plazenta und der isolierte, an einen künstlichen Kreislauf angeschlossene Fetus stellten Versuchsmodelle dar (Diczfalusy et al. 1969).

Am Ende der Schwangerschaft werden täglich etwa 50 mg Östrogene produziert und ausgeschieden (Kuss 1974). Die wichtigsten Östrogenfraktionen sind Östron ($E_1$), Östradiol ($E_2$) und Östriol ($E_3$). Den weitaus größten Anteil der am Ende der Schwangerschaft im Blut und im Urin vorhandenen Östrogene bildet das Östriol. Die tägliche Östrogenproduktion ist gegen Ende der Schwangerschaft mindestens zehnmal so hoch wie im Zyklus. Ebenso ist im Verlauf der Schwangerschaft ein enormer Anstieg der Ausscheidungswerte von Östron, Östradiol und Östriol im Urin zu verzeichnen.

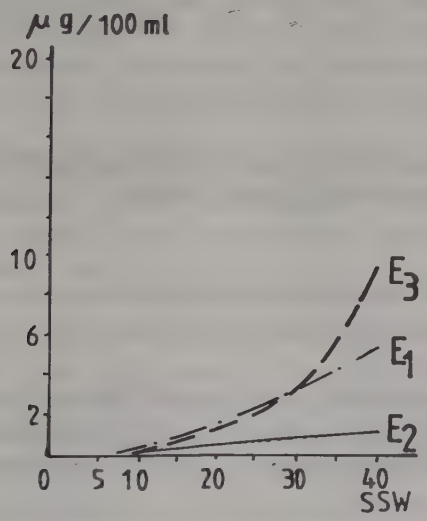



Abb. 4

Konzentration von Östriol, Östron und Östradiol im Blut während der Schwangerschaft (Odell, 1971)

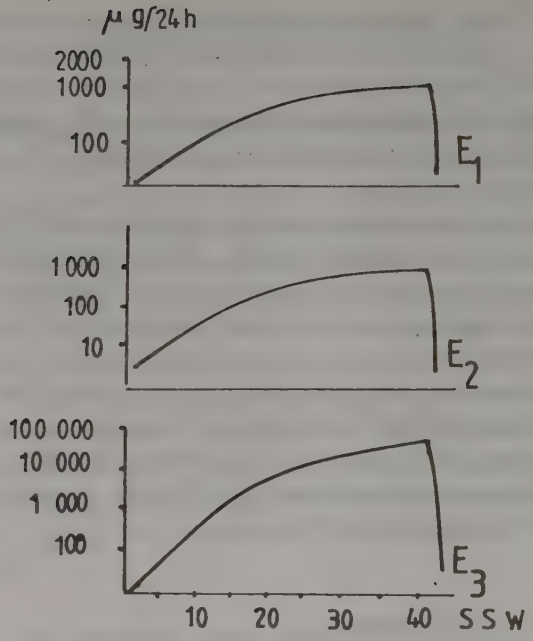



Abb. 5

Urinausscheidung von Östron, Östradiol und Östriol in der normalen Schwangerschaft (nach Brown)

Die Östron- und Östradiolausscheidung steigt auf das Hundertfache der Ausgangswerte an (Diczfalusy et al. 1969).

Die Östriolausscheidung erreicht im letzten Trimester sogar das Tausendfache im Vergleich zur nicht-graviden Frau. Die wichtigsten Voraussetzungen für diese hohe Produktionsrate sind

a) die Fähigkeit der mikrosomalen Fraktion der Plazenta, den Ring A neutraler Steroide (19-C-Atome) in den phenolischen Ring der Östrogene (18-C-Atome) umzuwandeln und
b) die Fähigkeit der normalen fetalen Nebennierenrinde,

pro Tag etwa 75 mg der Östrogenvorstufen Dehydroepiandrosteronsulfat (DHAS) und 16-$\alpha$- Hydroxy - Dehydroepiandrosteronsulfat (16-$\alpha$ - OH DHAS) bereitzustellen. (Kuss (1974), Diczfalusy (1970), Diczfalusy et al. (1969))

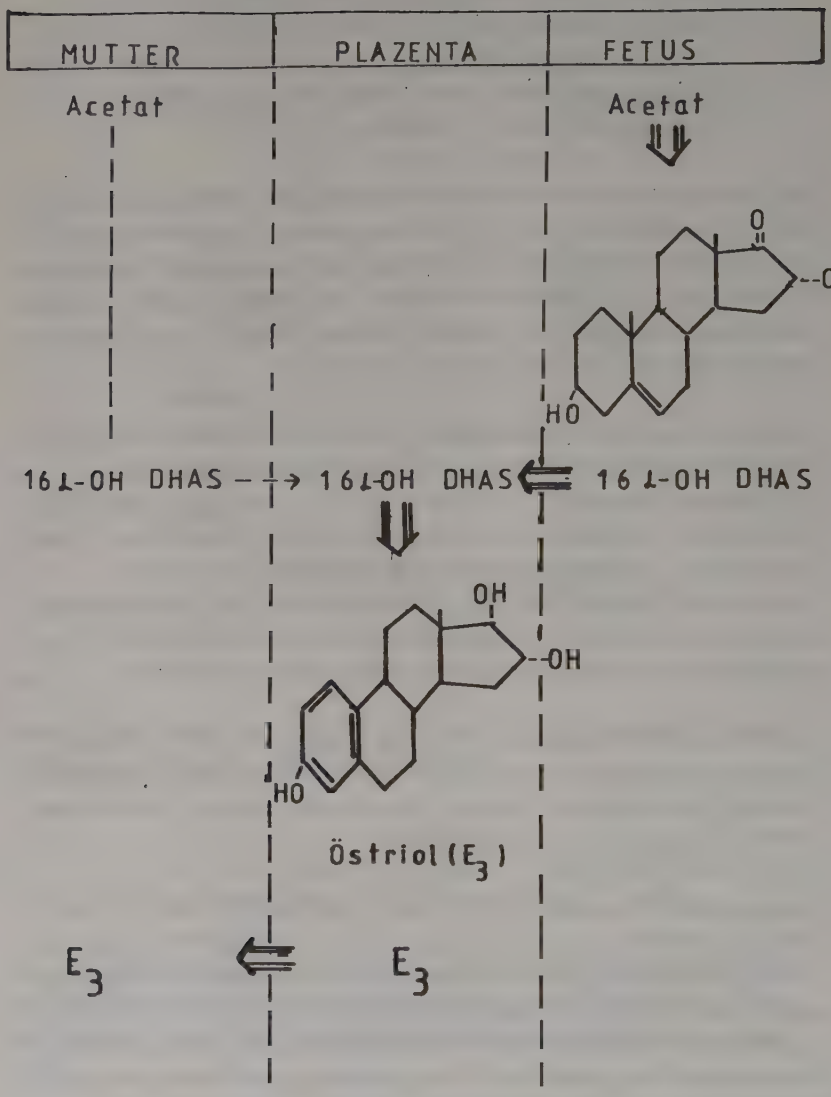
Die Biosynthese der Östrogene während der Schwangerschaft findet prinzipiell in der Plazenta statt, der Fetus greift aber in den intermediären Stoffwechsel ein. Beide bilden eine funktionelle Einheit mit einer charakteristischen Enzymverteilung zwischen den beiden Kompartimenten: die fetoplazentare Einheit.

Die Plazenta ist, im Gegensatz zum Ovar, ein inkomplettes steroidproduzierendes Organ, da sie nicht Acetat in Cholesterol umwandeln kann, welches als Ausgangsprodukt für alle Steroidhormone dient. Sie ist jedoch in der Lage, aus Cholesterol (überwiegend aus mütterlichem Blut) über Pregnenolon Progesteron zu synthetisieren und große Mengen DHAS und 16$\alpha$ OH-DHAS (vorwiegend aus fetalem Blut) in die zugeordneten phenolischen C-18 Steroide umzuwandeln.

Die fetale NNR hingegen ist in der Lage, Acetat in Cholesterol umzuwandeln, welches dort weiter zu Dehydroepiandrosteron (DHA) umgebaut wird. (Diczfalusy (1970), Diczfalusy (1974), Isherwood et al. (1976))

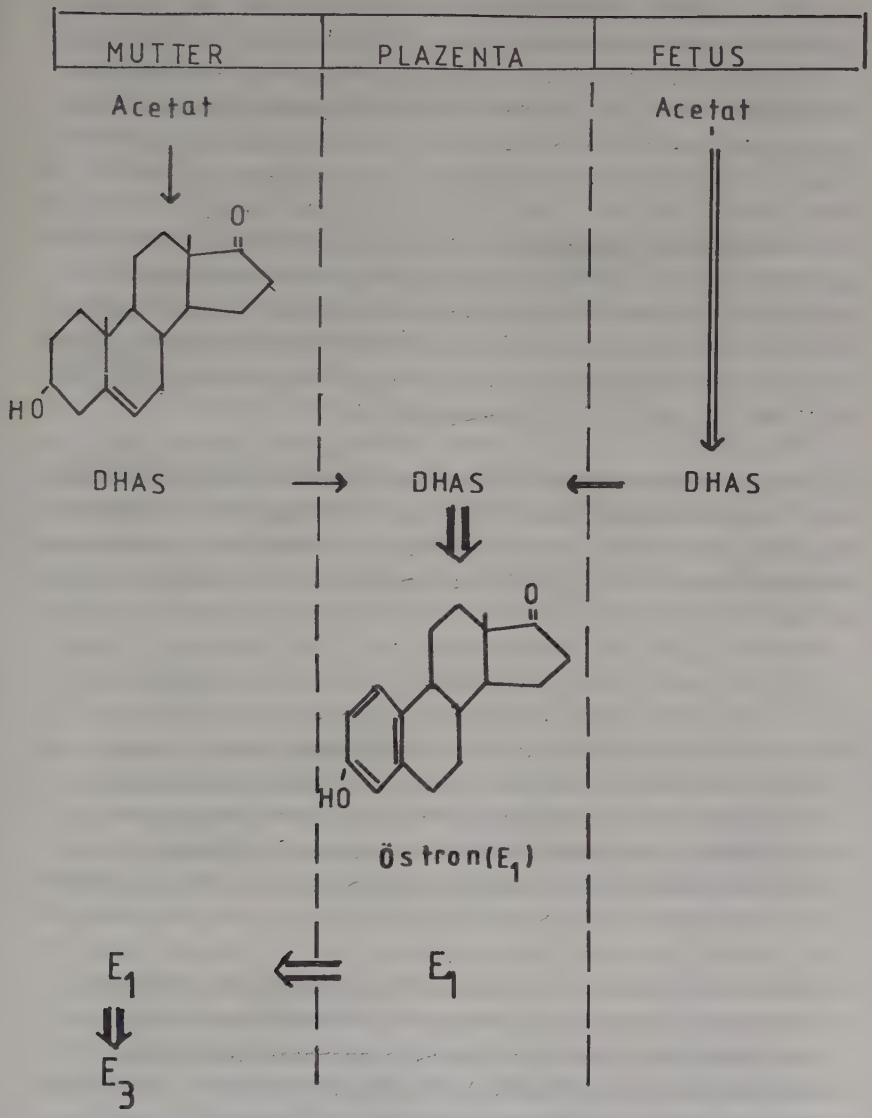
Dieses DHA ist nun die wichtigste Östrogenvorstufe in der Schwangerschaft. Es wird außer in der fetalen Nebennierenrinde auch in der Nebennierenrinde der Schwangeren synthetisiert und von dieser als Sulfat in das Blut abgegeben. Prinzipiell gibt es also zwei Möglichkeiten der Östrogensynthese, einerseits den quantitativ weit wichtigeren feto-plazentaren Weg, andererseits den materno-plazentaren Weg.

Der <u>feto-plazentare Weg</u> ist nun zusätzlich durch die Besonderheit gekennzeichnet, daß ein Großteil des DHA, welches als Sulfat in den fetalen Kreislauf abgegeben wird, durch




feto-plazentarer Syntheseweg des Östriols

Abb. 6




materno-plazentarer Syntheseweg von $E_1$, $E_2$

Abb. 7

die fetale Leber (teilweise auch durch die NNR) am C-Atom 16 hydroxiliert wird und als 16 $\alpha$ - OH DHAS in die Plazenta gelangt. Dort wird dieses neutrale C-19 Steroid, nachdem der Sulfatrest durch die in der Plazenta in hoher Konzentration vorhandene Sulfatase abgespalten wurde, in das zugeordnete phenolische C-18 Steroid Östriol ($E_3$) umgewandelt. (s.Abb. 6)

Auf dem materno-plazentaren Syntheseweg wird durch die Leber der Schwangeren nur ein geringer Teil der Steroide am C-Atom 16 hydroxiliert. Ausgangsprodukt für die phenolische Umwandlung in der Plazenta ist also überwiegend DHAS, welches dort in die zugeordneten phenolischen C 18-Steroide Östron ($E_1$) und Östradiol ($E_2$) umgewandelt wird.

Der Fetus liefert über 90 % der Steroidvorläufer des Östriols ($E_3$) und stellt auch über 50 % der Vorläufer von Östradiol - 17 $\beta$ ($E_2$) und von Östron ($E_1$), so daß selbst die quantitative Mehrheit von $E_1$ und $E_2$ fetalen Ursprungs sind (Siiteri 1966). (s. Abb. 7)

Durch das spezifische Enzymmuster der feto-plazentaren Einheit sind diese Syntheseschritte nicht umkehrbar. So besitzt die Plazenta keine 16-$\alpha$-Hydroxilase und der Fetus ist nicht in der Lage, neutrale C-19 Steroide zu Östrogenen umzuwandeln (Diczfalusy et al. 1969). Der hauptsächliche biologische Sinn dieses unterschiedlichen Enzymmusters besteht wohl darin, den Fetus vor biologisch aktiven plazentaren Östrogenen zu schützen.

Es sind also für die Östriolsynthese, gleichgültig ob sie ihren Ausgangspunkt vom plazentaren Östron oder fetalen Dehydroepiandrosteronsulfat nimmt, plazentare und fetale Enzymaktivitäten im Rahmen des kombinierten feto-plazentaren endokrinen Systems erforderlich.

Somit ist das Ausmaß der Östrogenproduktion einerseits von der Integrität der Plazenta, andererseits von der hormonellen Aktivität der fetalen Nebennierenrinde und damit in gewissem

Sinne von der Integrität des Fetus abhängig. Östriol stellt also einen relativ sensiblen Indikator für Störungen im Bereich des Feten und der Plazenta dar. Namentlich Störungen des fetalen Wachstums manifestieren sich in einer verminderten Östriolausscheidung.

Die Östrogene werden in unkonjugierter Form vom Trophoblasten in das intervillöse (mütterliche) Blut abgegeben. Tulchinsky (1973) schätzt nach Messung der Konzentrationen im intervillösen und peripheren Venenblut und bei einem geschätzten intervillösen Blutdurchfluß die täglichen Produktionsraten für $E_1$, $E_2$ und $E_3$ auf je 12, 15 und 19 mg pro Tag.

Es gibt bisher keinen Beweis dafür, daß es irgendein endokrines Regulationssystem der fetoplazentaren Östrogenproduktion gibt, und es scheint auch keinen Rückkopplungsmechanismus durch Proteohormone zu geben. In vitro Versuche sprechen HCG und STH eine stimulierende Wirkung auf die Östrogensynthese zu, aber in vivo Studien haben dies bisher nicht bewiesen (Cedard et al. 1970, Isherwood et al. 1976, Crystle et al. 1973).

Die fetale Nebennierenrinde besitzt keine 3β-Hydroxysteroiddehydrogenase (Hull 1976), und deswegen wird in der NNR auf die Ausschüttung von ACTH eher DHAS gebildet als Cortisol. Mütterliches ACTH passiert die Plazenta nicht (Simmer et al. 1974), so daß fetales ACTH die DHAS-Produktion unabhängig vom mütterlichen Organismus bestimmt. Dieser Mechanismus scheint jedoch nur eine untergeordnete Rolle zu spielen. Es konnte nämlich gezeigt werden, daß die Östrogensyntheserate in der Plazenta hauptsächlich vom Angebot an Östrogenvorstufen abhängt (Townsley 1973, 1975). Dies legt nahe, daß sowohl der villöse (fetale) als auch der intervillöse (mütterliche) Blutdurchfluß normalerweise die bestimmende Komponente der synthetischen Aktivität des Trophoblasten darstellt (Krause 1977). Schließlich hängt die synthetische Aktivität der Plazenta auch noch von der Gesamt-Trophoblastenmasse ab. Bei einer Plazenta am Termin macht diese Masse ca.

60 g aus, bei einer Gestoseplazenta ist diese Masse auf ca. 30 g vermindert.

## Östrogen-Metabolismus bei der Mutter

Der Metabolismus der Östrogene bei der schwangeren Frau unterscheidet sich qualitativ nicht von dem bei der nichtgraviden Frau. Während jedoch bei der Nichtgraviden $E_1$ und $E_2$ den Hauptteil der Östrogene ausmachen, spielt in der Schwangerschaft Östriol ($E_3$) die führende Rolle (Slaunwhite et al.(1973), Adlercreutz et al. (1974), Hull et al. (1976)).

Studien des $E_3$ - Transfers zeigen, daß Östriol vom Trophoblasten in unkonjugierter Form in das mütterliche Blut abgegeben wird (Goebelsmann (1966), Lewitz et al. (1967), Tikkanen (1972)).

Im Urin wird das Östriol beinahe vollständig in konjugierter Form ausgeschieden (Goebelsmann et al. 1971, Tikkanen 1972). Obwohl $E_1$, $E_2$ und $E_3$ in ungefähr gleich großen Mengen vom Trophoblasten synthetisiert werden (Tulchinsky 1973) und alle diese Östrogene hauptsächlich renal ausgeschieden werden, ist das vorherrschende Östrogen im Urin konjugiertes $E_3$.
Als nächstes folgen mit nur 1/10 der Östriolkonzentration 16 $\alpha$ -OH $E_1$ und Östetrol ($E_4$). Diese gewaltigen Unterschiede sind die Folge der metabolischen Veränderung der Östrogene in der Mutter.

Funktionsstörungen mütterlicher Organe, insbesondere der Niere, aber auch der Leber und des Darmes können die Konjugations- und Ausscheidungsrate des Östriols beeinträchtigen (Goebelsmann et al.(1971), Mathur et al. (1973), Pulkkinen et al. (1973), Tikkanen et al. (1973)).
Die Östriolmenge im mütterlichen Urin reflektiert so nur indirekt die Produktionsmenge der fetoplazentaren Einheit, weil das renale Ausscheidungsprodukt ganz am Ende des mütter-

lichen Metabolismus steht.

Dies trifft nicht in solchem Ausmaß für die Östriolmenge im Blut zu. Die Östriolkonzentration im Blut hängt von der dynamischen Balance zwischen Produktions- und Clearanceraten (zunächst der Leber für unkonjugiertes $E_3$ und dann der Niere für konjugiertes $E_3$) ab. Auch das Verteilungsgleichgewicht zwischen Plasma und ICR, das Ausmaß der Eiweißbindung im Blut und das Plasmavolumen spielen eine Rolle.
Die großen interindividuellen Unterschiede bei den Normalwerten des Plasma-Östriols für gesunde Schwangere sind so z.T. durch die unterschiedlichen Plasma-Volumina zu erklären (Klopper et al. 1975).

Das freie Östriol verschwindet aus dem Plasma durch Konjugation in der Leber mit einer HWZ von ungefähr 30 Minuten (Crystle et al. (1973), Tulchinsky et al. (1971), Kuss (1974)). Die Konjugationsprodukte werden beinahe vollständig renal ausgeschieden.

Konjugiertes $E_3$ wird aus dem Plasma durch die Nieren mit einer HWZ von ca. 4 Std. ausgeschieden. Auf diese Weise wird das $E_3$ innerhalb von 24 Std. vollständig eliminiert (Christle et al. (1973), Sandberg et al. (1965)).

$E_2$ braucht dagegen bis zur vollständigen Ausscheidung mehrere Tage, einerseits wegen seiner höheren Plasmaeiweißbindung und wegen eines ausgeprägten enterohepatischen Kreislaufes seiner Metaboliten.
s. Abb. 7 a

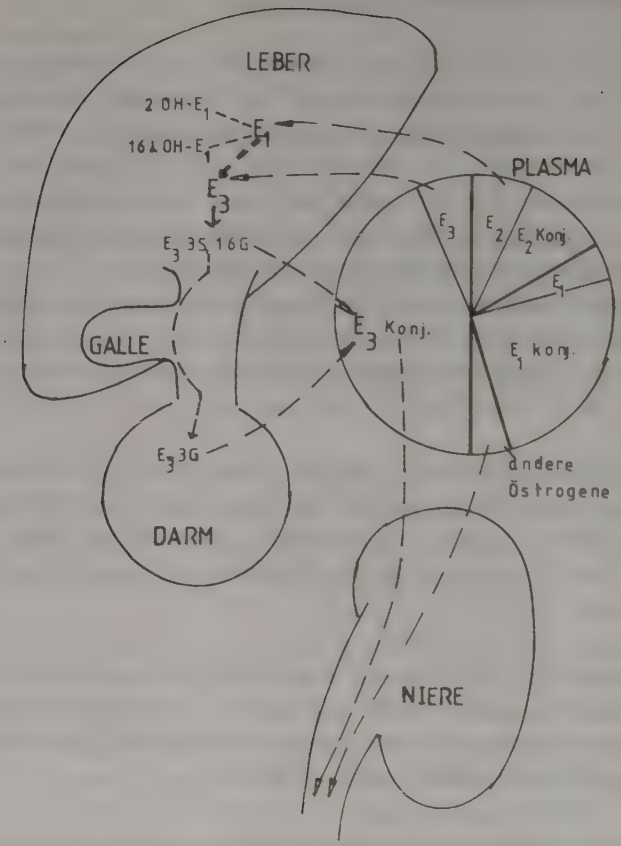



Abb. 7 a

Der Östrogen - Metabolismus bei der Mutter

Der Metabolismus der Östrogene in der Mutter ist in Abb. 7 a dargestellt. Diese Abbildung zeigt einerseits, daß unkonjugiertes $E_1$ und $E_2$ z.T. in $E_3$ umgewandelt und danach zu $E_3$ - 3 Sulfat - 16-Glucuronid ($E_3$ - 3S - 16G) in der Leber konjugiert wird, andererseits, daß der Hauptteil der

Östrogene im mütterlichen Blut in konjugierter Form vorliegt (Goebelsmann et al. (1971), (1973), Hull (1976)).

Die Konjugation mit Schwefelsäure an C-3 findet hauptsächlich in der Leber statt. Die Konjugation mit Glucuronsäure am C-Atom 16 des Steroidgerüstes erfolgt in der Leber und z.T. auch in der Niere, die Konjugation an C-3 hauptsächlich in der Darmschleimhaut (Goebelsmann 1971).

Die Östrogene, die mit der Galle als Östriol-3-Sulfate-16-Glucuronide oder als Östriol-16-Glucuronide ausgeschieden werden, werden vom Darm als 3-Glucuronide reabsorbiert, nachdem sie zunächst durch die Darmflora hydrolisiert worden sind. 25 % des $E_3$ unterliegt diesem enterohepatischen Kreislauf.
Ungefähr 50 % des $E_1$ und des $E_2$ unterliegen ebenfalls nach metabolischen Umwandlungen demselben Kreislauf. $E_2$ wird zunächst zu $E_1$ und dieses dann zu verschiedenen konjugierten Östrogenen, hauptsächlich zu $E_3$ und 16$\alpha$-OH $E_1$ umgewandelt. 16$\alpha$-OH $E_1$ wird später z.T. durch die Darmschleimhaut zu konjugiertem $E_3$ reduziert.

Dies zeigt, daß konjugiertes $E_3$ z.T. aus dem Metabolismus von $E_1$ und $E_2$ stammt und so nicht nur die Östriolproduktion der fetoplazentaren Einheit reflektiert.

## Östriol im mütterlichen Plasma

Das Östriol zirkuliert im mütterlichen Blut hauptsächlich in konjugierter Form. Es ist leicht an Albumin gebunden. Ca. 90 % davon sind konjugiert. $E_3$ - 3S - 16G macht davon ungefähr 45 % aus, $E_3$ - 16G stellt einen Anteil von ca. 25 %. Die Konzentrationen von $E_3$ - 3S und $E_3$ - 3G sind variabel (Levitz et al. (1975), Goebelsmann et al. (1973)). Im Laufe der Schwangerschaft ändert sich auch die Zusammensetzung der einzelnen Konjugate, insbesondere nimmt der Anteil von

$E_3$ - 16G während der Schwangerschaft zu (Podoba et al. 1973). Ebenso erhöht sich der Anteil von $E_3$ - 16G - 3S, weil es mit zunehmender Schwangerschaftsdauer zu einer Verschlechterung des enterohepatischen Kreislaufes der Östrogene kommt und $E_3$ - 16G - 3S das hauptsächliche biläre Ausscheidungsprodukt darstellt (Tikkanen 1973).

## Östriol im mütterlichen Urin

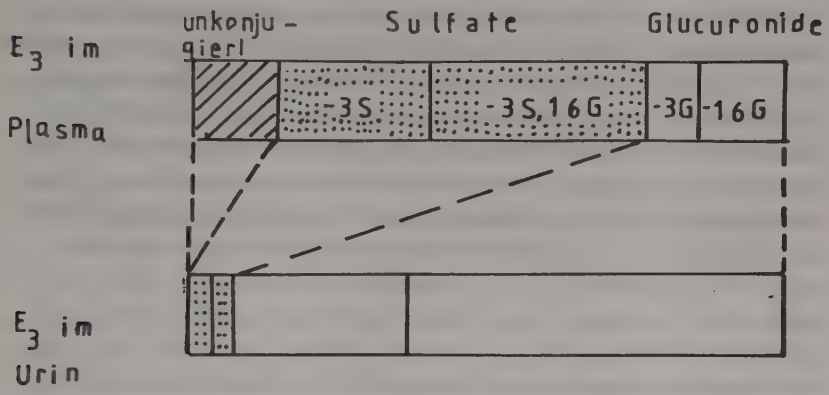
Unkonjugiertes Östriol ist schlecht wasserlöslich und wird so in sehr kleinen Mengen durch die Nieren ausgeschieden. So ist im mütterlichen Urin das Östriol beinahe vollständig als Konjugat enthalten. Dabei stellt $E_3$ - 16G einen Anteil zwischen 68 und 72 %, $E_3$ - 3G zwischen 23 und 25 %, $E_3$ - 3S - 16G einen Anteil zwischen 4 und 6 %. $E_3$ - 3S macht ungefähr 2 % des Gesamtöstriols im Urin aus (Goebelsmann (1971), Tikkanen (1972)). Von den $E_3$ - Konjugaten im Urin bilden die Glucuronide den größten Teil, was im Gegensatz zur Verteilung der Konjugate im Blut steht und die höhere glomeruläre Filtration der Glucuronide und ihre zusätzliche tubuläre Sekretion zum Ausdruck bringt (Goebelsmann et al. (1971), (1973), Swapp et al. (1974)).

Tab. 1 zeigt die renale Clearance der $E_3$-Konjugate (ml/min)

| | |
|---|---|
| $E_3$ - 16G | 345 - 508 (entspr. PAH-Clearance) |
| $E_3$ - 3G | 64 - 149 (entspr. Inulin-Clearance) |
| $E_3$ - 3S | 13 - 34 |
| $E_3$ - 3S - 16 G | 21 - 29 |

nach Levitz 1975

Die folgende Abb. 8 zeigt nochmals den unterschiedlichen Anteil der $E_3$ - Konjugate im Plasma und im Urin.




nach Goebelsmann 1971, 1973

Östriol hat nach Oakey (1967) und Goebel (1974) an den Gesamtöstrogenen im Urin am Ende der Schwangerschaft einen Anteil von 80 %. Adlercreutz (1970) und Taylor (1974) haben jedoch für andere Urin-Östrogene (hauptsächlich $E_4$ und 16 ⊥ -OH $E_1$) einen Anteil von ca. 30 % gemessen.
Nach diesen Autoren stellt $E_3$ nur 60 - 70 % aller Östrogene im Urin.

## Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, wie sich die einzelnen Östriolfraktionen bei den unterschiedlichen Schweregraden der Gestose (leichte, mittelschwere und schwere EPH - Gestose) zueinander verhalten und welche Östriolfraktion (konjugiertes und nichtkonjugiertes Östriol im Plasma, Östriol im Urin) als Parameter zur Überwachung der EPH - Gestose und der mit ihr assoziierten Plazentainsuffizienz am besten geeignet ist. Weiterhin soll untersucht werden, welche Beziehung die einzelnen Östriolfraktionen zu dem von Goeke und Rippmann (1971) eingeführten Gestose - Index haben.

Dazu wurde das Östriol im Urin nach der Methode von Brown und Coyle (1963) bestimmt, das freie (= unkonjugierte) Östriol im Plasma nach dem von Tulchinsky und Abraham (1971) beschriebenen Verfahren gemessen und das gesamte Östriol (= freies und konjugiertes Östriol) mit Hilfe eines kommerziellen RIA - Reagenziensatzes der Firma Amersham Buchler bestimmt.

## Material

Die in dieser Arbeit verwerteten Urin- und Serumproben stammen von Patientinnen, die in den Jahren 1973 - 1976 an der Universitäts - Frauenklinik Tübingen mit einer EPH - Gestose stationär behandelt wurden. Die jüngste Patientin war 17 Jahre alt, die älteste 44 Jahre. Das Durchschnittsalter betrug 26,1 Jahre, die durchschnittliche Parität 1,6. Nach der stationären Aufnahme erfolgte die Einteilung der Gestose in Schweregrade nach dem geringfügig modifizierten Bewertungssystem der "Organisation Gestose", Basel.

18 Patientinnen hatten einen Index von 7 und mehr (schwere Gestose), 51 einen solchen von 4 - 6 (mittelschwere Gestose) und 67 einen Index von 1 - 3 (leichte Gestose). Ob eine Pfropfgestose oder eine essentielle Gestose vorlag, wurde nicht berücksichtigt. Das Gestationsalter der Patientinnen lag zwischen der 31. und 40. SSW. Nach der stationären Aufnahme wurde von jeder Patientin 5 ml Venenblut entnommen und als Plasma bei -20° C tiefgefroren. Am Aufnahmetag wurde gleichfalls mit der Sammlung eines 24 - Stunden Urins begonnen. Die Bestimmung der Östriolausscheidung im 24 - Stunden Urin wurde sofort durchgeführt und das Ergebnis protokolliert, während die Bestimmung sowohl des freien als auch des gesamten Plasmaöstriols später mit Hilfe radioimmunologischer Methoden erfolgte.

# Methodik

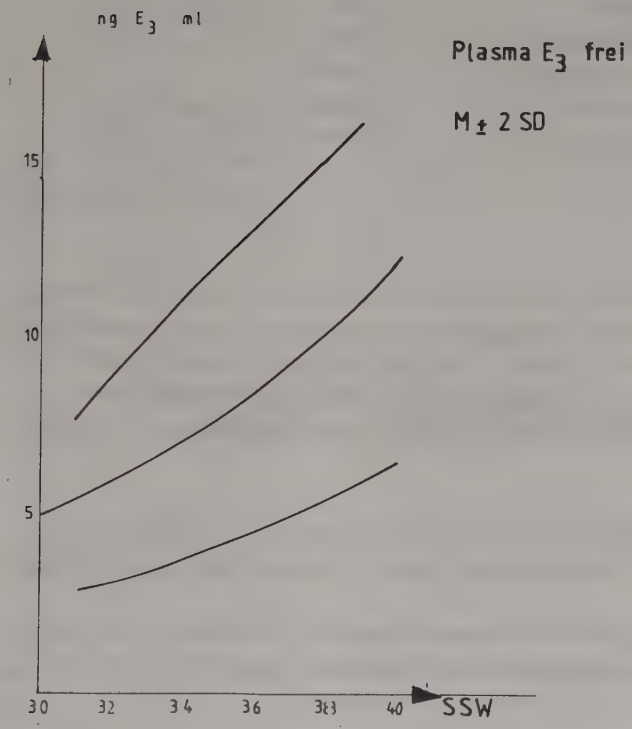
## Bestimmung des Plasmaöstriols

Das Prinzip der radioimmunologischen Bestimmung von Östriol im Plasma beruht nun auf der Reaktion einer bestimmten Menge spezifischer Antikörper mit radioaktiv markiertem Östriol. (Hier: bei freiem $E_3$ H - 3 markiertes Östriol, bei gesamtem $E_3$ J - 125 markiertes Östriol). Auf die Zugabe steigender Östriolmengen wird ein entsprechend geringer werdender Anteil des gesamten hinzugefügten radioaktiven Östriols an die Antikörper gebunden, denn das in den Proben enthaltene Östriol konkurriert mit dem radioaktiv markierten Östriol um die begrenzte Anzahl der Bindungsplätze an dem spezifischen anti - Östriol - Antikörper. Der antikörpergebundene Anteil des radioaktiv markierten Östriols ist der Konzentration an nichtmarkiertem Östriol in der unbekannten Probe umgekehrt proportional. Nach der Trennung des nicht antikörpergebundenen Östriols von dem antikörpergebundenen radioaktiven Östriols, welche mit unterschiedlichen Verfahren erfolgen kann, wird der Anteil der Radioaktivität in der einen oder in beiden dieser Fraktionen ermittelt und zur Aufstellung einer Eichkurve benützt, mit deren Hilfe dann der Östriolgehalt der unbekannten Proben berechnet werden kann.

## Bestimmung des freien Plasmaöstriols

Die Messung des freien Plasmaöstriols erfolgte mit einem RIA - Kit der Firma Isotopendienst West, der auf dem von Tulchinsky und Abraham (1971) beschriebenen Verfahren beruht. Dieses Verfahren ermöglicht die Messung von ungebundenem Östriol in kleinen Plasmamengen.
Da eine eigene Normalwertkurve für freies Plasmaöstriol an

der Universitäts-Frauenklinik Tübingen bisher nicht erstellt wurde, mußte die von den Autoren angegebene zugrundegelegt werden. Abb. 9 zeigt den Streubereich mit den Mittelwerten und der doppelten Standardabweichung bei ungestörter Gravidität.




Mit dem im Handel befindlichen RIA - Kit der Firma Isotopendienst West kann freies Plasmaöstriol während der Schwangerschaft in einem Bereich von 2,5 - 300 pg mit guter Genauigkeit bestimmt werden. Dieser Assay ist in seiner Spezifität so genau, daß Kreuzreaktionen mit den zirkulierenden Hauptsteroiden vernachlässigt werden können. Es kann somit die Bestimmung aus einem einfachen getrockneten Lösungsmittel-

extrakt erfolgen.

Tab. 2 gibt die Kreuzreaktionen mit den Hauptsteroiden wieder.

| | |
|---|---|
| Östriol | 100 % |
| Östradiol | 0,005 % |
| Östron | 0,0005 % |
| Testosteron | 0,0005 % |
| Progesteron | 0,0005 % |
| Cortisol | 0,0005 % |
| Cholesterol | 0,0005 % |

(nach Zucchelli 1975)

Die Testung dieses Radioimmunoassays bezüglich Präzision, Genauigkeit und Spezifität erfolgte durch Zucchelli (1975). Die Intra - Assay - Varianz beträgt demnach 9,4 %. Die Inter - Assay - Varianz beträgt demnach 14 %. Die Empfindlichkeit erlaubt Bestimmungen ab 5 pg/ml.

Substanzen:

Die zur Durchführung dieser Analyse benötigten Reagenzien sind:

1.) H-3 markiertes Östriol
2.) spezifisches Antiserum
3.) ein Östriol - Standard

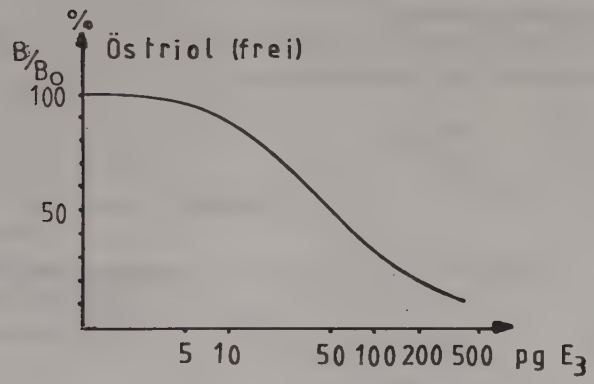
Ausführung:

Die Hauptschritte für die radioimmunologische Bestimmung sind:

1.) Extraktion des Östriols aus Plasma- oder Serumproben.
2.) Inkubation des Reaktionsgemisches für 30 Min. bei 37° C.

3.) Adsorption des freien $E_3$ an Dextranaktivkohle.
4.) Zentrifugation bei Raumtemperatur und Messung der Radioaktivität im Überstand.

Abb. 10 zeigt eine im Labor der Universitäts-Frauenklinik Tübingen erstellte Standardkurve dieses Radioimmunoassays.



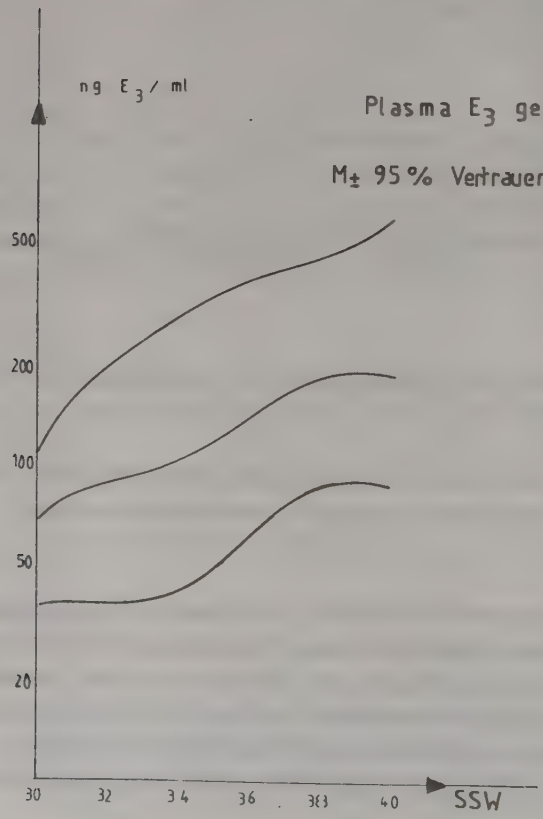

Bestimmung des Gesamtöstriols im Plasma

Die Messung des Gesamtöstriols im Plasma erfolgte mit einem Östriol (J-125) Radioimmunoassay Kit der Firma Amersham Buchler.

Die Messung der Gesamtöstriolmenge im Plasma ist mit diesem Kit durch vorherige Inkubation der Plasmaproben mit einer Enzymlösung aus Glucuronidase- und Sulfataseenzymen möglich. Damit werden die Östriol-Konjugate Östriol-3-sulfat, Östriol-3-glucuronid, Östriol-16-glucuronid und Östriol-3-sulfat-16-glucuronid in freies, unkonjugiertes Östriol übergeführt.

Da eine eigene Normalwertkurve für Gesamtöstriol im Plasma an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen bisher nicht erstellt wurde, mußte die dem Kit beigefügte Normkurve zugrundegelegt werden. Zur Überprüfung der Gültigkeit dieser Kurve wurden die Gesamtöstriolwerte im Plasma von 50 klinisch gesunden Schwangeren, verteilt auf die 31.-40. SSW, gemessen. Die dabei gefundenen Werte zeigten eine gute Übereinstimmung mit der Normkurve.

Abb. 11 zeigt den Streubereich mit den Mittelwerten bei ungestörter Gravidität.



Mit dem Radioimmunoassay - Kit der Firma Amersham Buchler kann das Gesamtplasmaöstriol während der Schwangerschaft in einem Bereich von 0 bis 350 ng/ml gemessen werden. Dieser Assay ist mit seiner Spezifität so genau, daß Kreuzreaktionen mit den zirkulierenden Hauptsteroiden vernachlässigt werden können.

Tab. 3 gibt die Kreuzreaktivität von Steroiden mit diesem Östriol - RIA - Kit an.

| Steroid | Kreuzreaktivität bei einer Steroidkonzentration von 1000 ng/ml |
|---|---|
| Östriol | 100 % |
| Östron | 0,4 % |
| Östradiol | 1,6 % |
| Östetrol | 13 % |
| Progesteron | nicht nachweisbar |
| 16-epi-Östriol | 5,6 % |
| 17-epi-Östriol | 0,4 % |

Die Testung der Reproduzierbarkeit dieses Radioimmunoassays erfolgte in vier verschiedenen Krankenhauslaboratorien für 6 verschiedene Chargen des Kits.
Die Inter-Assay-Varianz schwankte dabei zwischen 6,6 und 13,2 %.

Substanzen:
Die zur Durchführung dieser Analyse benötigten Substanzen sind:

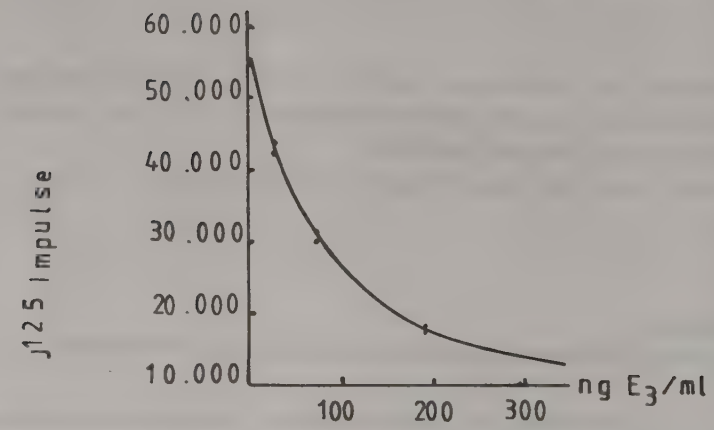
1.) Enzymlösung aus Glucuronidase- und Sulfataseenzymen
2.) J-125 markiertes Östriol
3.) spezifisches Antiserum
4.) ein Östriol - Standard

Ausführung:

Die Hauptschritte für die radioimmunologische Bestimmung sind:

1.) Hydrolyse der Östriolkonjugate mit Hilfe der Enzymlösung bei 37° C für 2 Stunden.
2.) Zugabe der Östriol (J-125) Lösung.
3.) Zugabe des spezifischen Antiserums.
4.) Inkubation des Gemisches bei Raumtemperatur für 45 Minuten.
5.) Zugabe einer Ammoniumsulfatlösung zur Präzipitation des antikörpergebundenen Östriols.
6.) Zentrifugation bei Raumtemperatur über 20 Minuten und Messung der Radioaktivität im Zentrifugat.

Abb. 12 zeigt eineim Labor der Universitäts-Frauenklinik Tübingen erstellte Standardkurve dieses Radioimmunoassays.



## Bestimmung der Urinöstriolausscheidung

Nach der Hydrolyse mit Säure werden die Östrogene aus Schwangerenurin mit Äther extrahiert und durch Verteilung zwischen Äther und Alkali, Methylierung und Oxydation von Verunreinigungen gereinigt.
Östriol-3-Methyl-Äther wird durch Säulenchromatographie an Aluminiumoxyd isoliert und quantitativ durch die Kober - Reaktion bestimmt. Die an der Universitäts - Frauenklinik durchgeführte Methode basiert auf der von Brown und Coyle (1963) beschriebenen Versuchsanordnung.

Substanzen:

1.) Konzentr. $H_2SO_4$ (98%ig)
2.) Konzentr. HCl (36,4%ig)
3.) Dimethyl-Sulfat (zur Synthese)
4.) Borsäure
5.) Natriumhydrogencarbonat
6.) Natronlaugen (1,6%ig, 8%ig, 20%ig)
7.) NaCl
8.) Hydrochinon
9.) Aluminiumoxyd
10.) Äther, Petrol-Äther, Äthanol
11.) Östriol-3-Methyläther

Ausführung:

1 ml der exakt gesammelten 24-Std.-Menge Urin mit 49 ml Wasser auf 50 ml verdünnen.

Hydrolyse: 10 ml konz. Salzsäure zugeben und vom beginnenden Sieden ab 30 Min. am Rückfluß kochen. 15 Min. in kaltem Wasser abkühlen.

Extraktion: 7,5 g Kochsalz werden im hydrolysierten Urin gelöst und dann im Schüttel-

trichter mit 50 ml Diäthyläther extrahiert (2 Min. Schüttelmaschine).

Reinigung: Ätherphase schütteln mit 20 ml konzentr. Sodalösung pH = 10,5. Sodalösung verwerfen.

5 ml 8%ige Natronlauge zugeben und schütteln. Verbleiben im Schütteltrichter!

20 ml 8%ige Natriumbikarbonatlösung zugeben und erneut schütteln. Wässrig - alkalische Phase verwerfen.

Extraktion: Ätherphase schütteln mit 50 ml 1,6%iger Natronlauge. In einen 100 ml-Erlenmeyer ablassen, Ätherphase verwerfen.

Methylierung: 0,9 g Borsäure zugeben. 1 ml Dimethylsulfat und 1 ml 40%ige Natronlauge zugeben und 15 Min. bei 37° C schütteln. 2,5 ml Wasserstoffperoxyd (Perhydrol 30%ig) und 5 ml 40%ige Natronlauge zugeben, umschütteln, 10 Min. in kaltem Wasser abkühlen.

Mit 25 ml wassergesättigtem Benzol quantitativ in einen Schütteltrichter umspülen und 2 Min. schütteln. Bis zur vollständigen Trennung beider Schichten 30 Min. stehen lassen. Alkalische Phase ablassen und Benzolphase 2-mal mit je 5 ml Wasser schütteln. Zur vollständigen Abtrennung des Wassers 30 Min. stehen lassen.

Säulen-Chromatographie: 2 g Aluminiumoxyd (mit Wasser entaktiviert und mit Östriolmethyläther geeicht) mit wassergesättigtem Benzol in ein Chromatographierohr geben und mit 5 mm Seesand abdecken.

Benzol bis zum oberen Rand des Seesandes ablaufen lassen. Nach Ablassen des 2. Waschwassers Benzolphase aus dem Schütteltrichter auf die Säule geben. Bis zum Seesand ablaufen lassen, anschließend Schütteltrichter 2-mal mit je 5 ml wassergesättigtem Benzol umspülen und ebenfalls nacheinander auf die Säule geben. Dann kontinuierlich weiter eluieren mit:

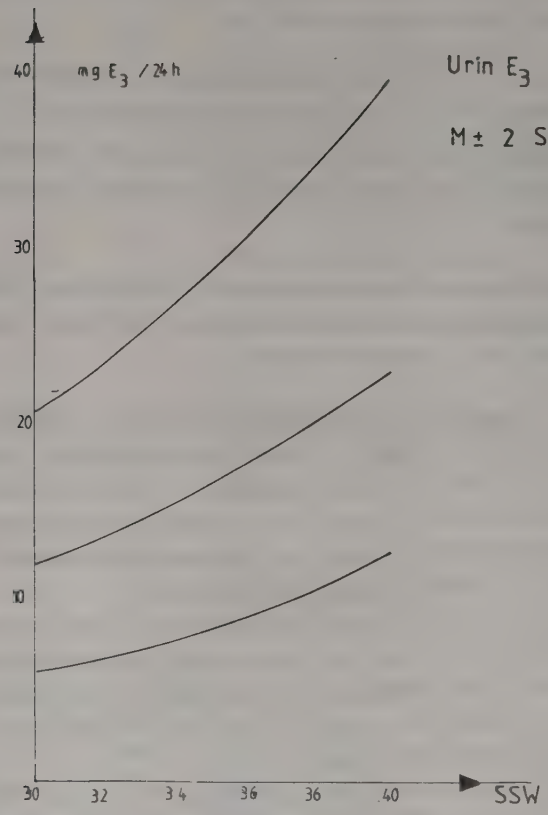
1. 12 ml Eluens 1 (1,0 ml Äthanol abs.p.a. mit wassergesättigtem Benzol auf 100 ml auffüllen). Verwerfen.
2. 20 ml Eluens 2 (4,2 ml Äthanol abs.p.a. mit wassergesättigtem Benzol auf 100 ml aufgefüllt) enthält Östriolmethyläther.

Die Eluens-2-Fraktion wird mit 0,4 ml einer 2%igen äthanolischen Hydrochinonlösung versetzt und im Vacuum unter Stichstoff bei 40° C eingedampft.

Farbreaktion (Kober): Der Trockenrückstand wird versetzt mit 4,2 ml Östriol-Reagens (76%ige Schwefelsäure + 2 % Hydrochinon).
20 min. im siedenden Wasserbad erhitzen und während der ersten 6 Min. 2 mal umschütteln.
5 Min. abkühlen im kalten Wasser, 2,2 ml entmineralisiertes Wasser zugeben, gut schütteln und nochmals 14 Min. im siedenden Wasserbad erhitzen.
10 Min. abkühlen im kalten Wasser.
Als Leerwert dient der Trockenrückstand von 0,4 ml Hydrochinonlösung + 4,2 ml Östriol-Reagenz + 2,2 ml entmineralisiertes Wasser.

3. Messung im Zeiss-Spektralphotometer PMQ II bei 470, 513 und 556 mm.
   Die Berechnung erfolgt mit Hilfe der Allen-Korrektur auf die 24-Std.-Menge.

Abb. 13 zeigt den Normal-Streubereich der Östriolausscheidung im 14-Std.-Urin bei ungestörter Schwangerschaft von der 30. - 40. SSW.



## Statistische Auswertung

Es wurde durchweg ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0{,}05$ bei einseitiger Fragestellung verwendet.

1) Es wurden die Trendgeraden von
   a) klinisch gesunden Schwangeren
   b) leichten Gestosen
   c) mittelschweren Gestosen
   d) schweren Gestosen

mit Hilfe der Methode der kleinsten Quadrate berechnet. Die einzelnen Geraden wurden auf ihren signifikanten Anstieg gegen die Zeitachse (Trend) untersucht.

2) Es wurden die Geraden paarweise gegeneinander auf
   a) Unterschiede bei den Achsenabschnitten
   b) Unterschiede bei den Steigungen

untersucht.

3) Wertepaare wurden auf ihre Korrelation hin untersucht.

Die Testung erfolgte sowohl für die 31. bis 35. SSW und für die 36. bis 40. SSW getrennt, als auch über den gesamten Zeitabschnitt von der 31. bis 40. SSW.

Bei der statistischen Auswertung war das Institut für Medizinische Biometrie der Universität Tübingen behilflich.

Literatur: 1) A. Linder, Statistische Methoden, 3. Auflage 1960, Birkhäuser-Verlag, Basel

2) Multivariate Statistical Analysis for Biologists, Hilary Seal, Methuen and Co Ltd., First published 1964

Vergleich des Verlaufs von Plasma $E_3$ ges., Plasma $E_3$ frei und Urin $E_3$

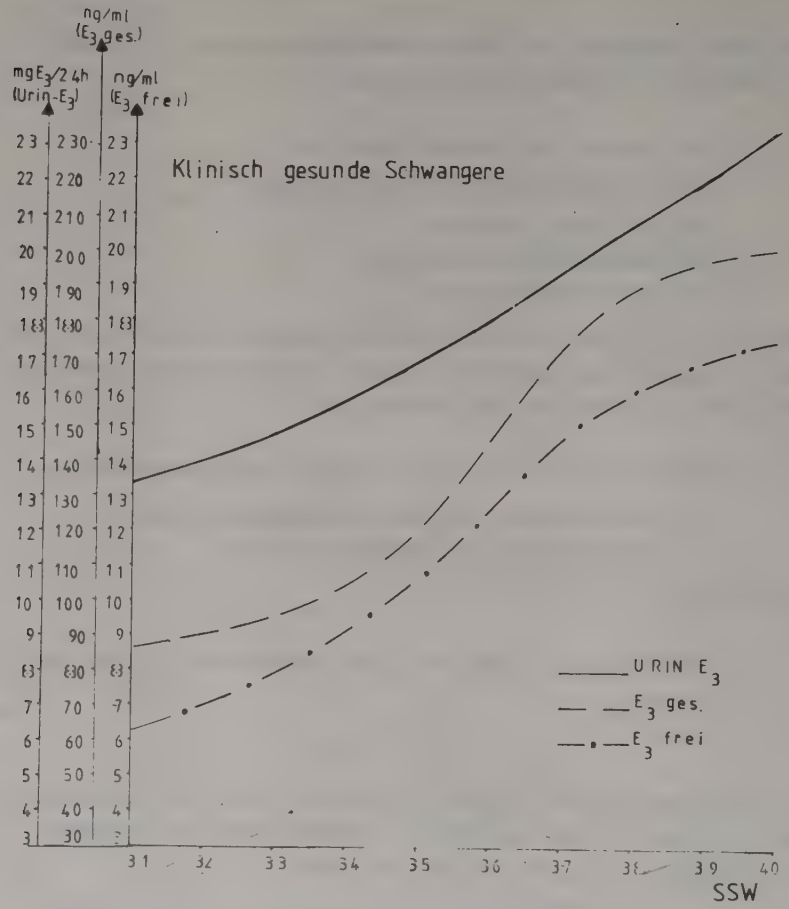



Abb. 14 zeigt den Verlauf der Mittelwertskurven für unkonjugiertes Plasma $E_3$ ($E_3$ frei), für konjugiertes Plasma $E_3$ ($E_3$ ges.) und für Urin $E_3$ bei klinisch gesunden Schwangeren. Auffällig dabei ist der starke Anstieg des Plasma-Östriols nach der 34. SSW, was durch eine Zunahme der Aktivität der kindlichen NNR und der kindlichen Leber zu deuten ist.

Statistisch ergab sich sowohl eine signifikante Korrelation zwischen Plasma $E_3$ ges. und Plasma $E_3$ frei ($p < 0,05$) als auch zwischen Plasma $E_3$ frei und Urin $E_3$ ($p < 0,01$) und zwischen Plasma $E_3$ ges. und Urin $E_3$ ($p < 0,01$).

Das unkonjugierte Plasma $E_3$ machte einen Anteil von 8,64 % am gesamten Plasma $E_3$ aus.

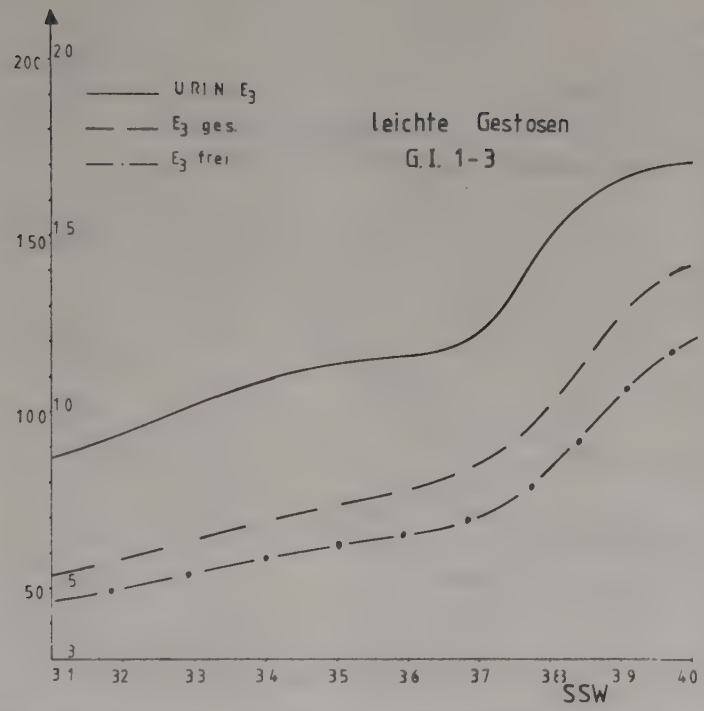



Abb. 15 zeigt den Verlauf der Mittelwertskurven für unkonjugiertes Plasma $E_3$ ($E_3$ frei), für konjugiertes Plasma $E_3$ ($E_3$ ges.) und für Urin $E_3$ bei Schwangeren mit leichter EPH - Gestose (G.I. 1-3).

Statistisch ergab sich eine signifikante Korrelation zwischen Plasma $E_3$ ges. und Plasma $E_3$ frei ($p < 0,05$).
Es ergab sich auch eine gute Korrelation zwischen Plasma $E_3$ frei und Urin $E_3$ ($p < 0,01$) und zwischen Plasma $E_3$ ges. und Urin $E_3$ ($p < 0,01$).

Das unkonjugierte Plasma $E_3$ machte einen Anteil von 8,15 % am gesamten Plasma $E_3$ aus.
Das Verhältnis Urin $E_3$ / Plasma $E_3$ frei betrug 1,900.
Das Verhältnis Urin $E_3$ / Plasma $E_3$ ges. betrug 0,175.

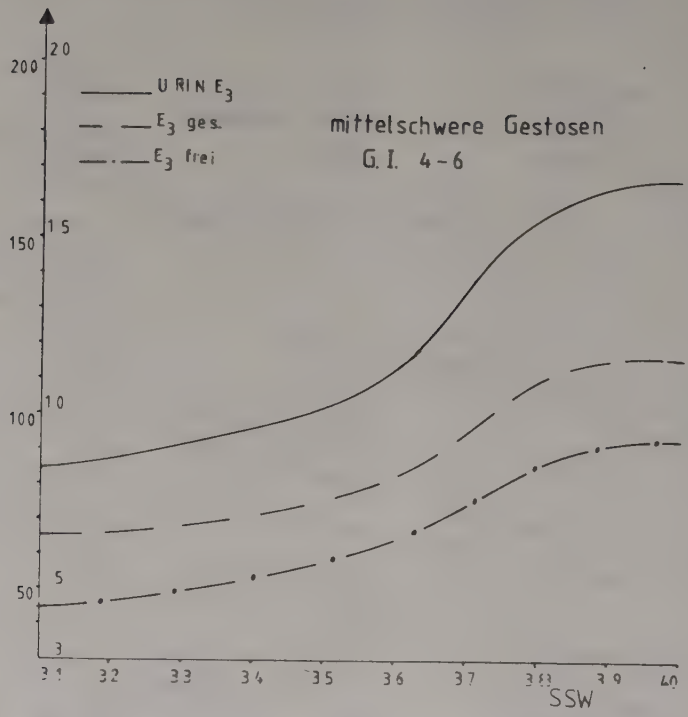



Abb. 16 zeigt den Verlauf der Mittelwertskurven für unkonjugiertes Plasma $E_3$ ($E_3$ frei), für konjugiertes Plasma $E_3$ ($E_3$ ges.) und für Urin $E_3$ bei Schwangeren mit mittelschwerer EPH - Gestose.

Statistisch ergab sich eine signifikante Korrelation zwischen Plasma $E_3$ ges. und Plasma $E_3$ frei ($p < 0,05$), zwischen Plasma $E_3$ frei und Urin $E_3$ ($p < 0,05$) und zwischen Plasma $E_3$ ges. und Urin $E_3$ ($p < 0,05$).

Das unkonjugierte Plasma $E_3$ machte einen Anteil von 8,28 % am gesamten Plasma $E_3$ aus.
Das Verhältnis Urin $E_3$ / Plasma $E_3$ frei betrug 1,790.
Das Verhältnis Urin $E_3$ / Plasma $E_3$ ges. betrug 0,152.

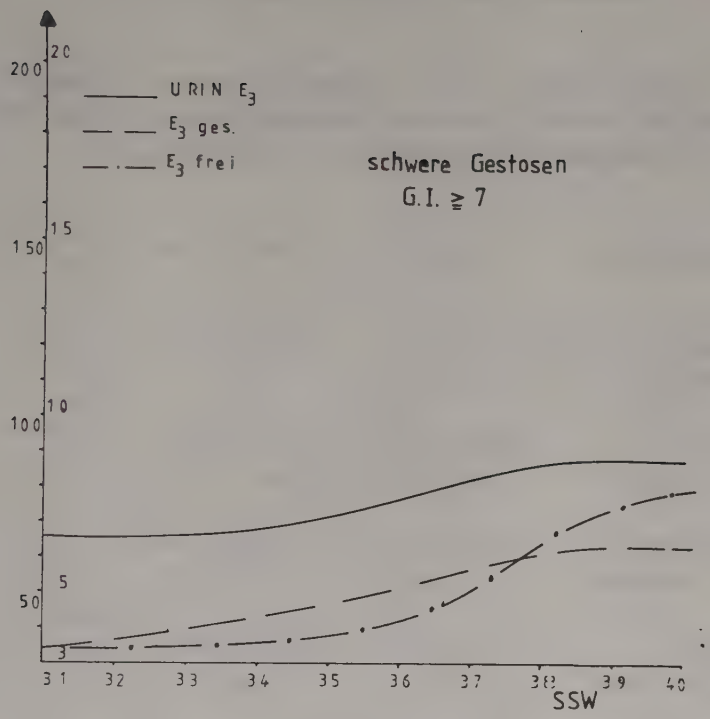



Abb. 17 zeigt den Verlauf der Mittelwertskurven für unkonjugiertes Plasma $E_3$ ($E_3$ frei), für konjugiertes Plasma $E_3$ ($E_3$ ges.) und für Urin $E_3$ bei Schwangeren mit schwerer EPH - Gestose.

Statistisch ergaben sich (u.a. wegen der geringen Fallzahl) keine signifikanten Korrelationen zwischen den einzelnen Parametern.
Das unkonjugierte Plasma $E_3$ machte einen Anteil von 8,49 % am gesamten Plasma $E_3$ aus.
Das Verhältnis Urin $E_3$ / Plasma $E_3$ frei betrug 1,700.
Das Verhältnis Urin $E_3$ / Plasma $E_3$ ges. betrug 0,143.

## Unkonjugiertes Plasma-Östriol (Pl.$E_3$ frei)

Die folgende Tabelle 4 zeigt zusammengefaßt die Konzentrationen von Plasma $E_3$ frei bei normaler Gravidität, bei leichter, mittelschwerer und schwerer EPH - Gestose.

| Plasma $E_3$ frei | ng/ml | ($\bar{x} \pm 2$ SD) |
|---|---|---|
| normale Gravidität | 6,00 ± 3,00<br>n = 28 | 9,72 ± 3,75<br>n = 30 |
| leichte EPH - Gestose | 5,45 ± 4,00<br>n = 29 | 8,62 ± 7,80<br>n = 38 |
| mittelschwere EPH - Gestose | 5,33 ± 3,40<br>n = 25 | 7,64 ± 4,40<br>n = 26 |
| schwere EPH - Gestose | 4,15 ± 2,20<br>n = 13 | 4,76 ± 4,40<br>n = 5 |
| SSW | 31 - 35 | 36 - 40 |

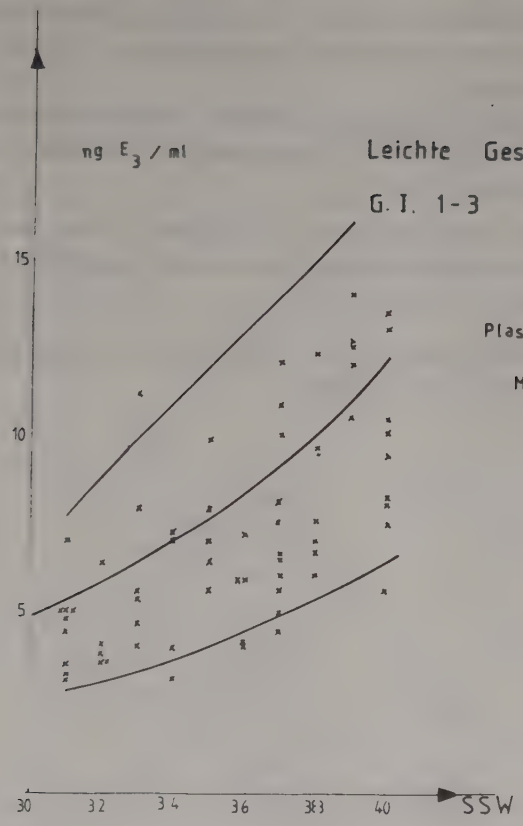



Abb. 18

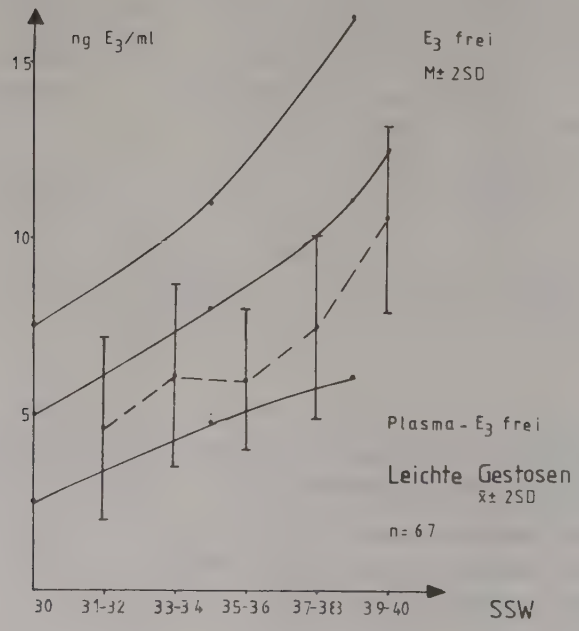
Von 67 untersuchten Plasmaproben fanden sich bei Patientinnen mit leichter EPH - Gestose bei

1 Pat. Werte oberhalb 2 SD = 1,5 %
61 Pat. Werte innerhalb 2 SD = 91,0 %
5 Pat. Werte unterhalb 2 SD = 7,5 %

Die Plasma $E_3$ frei Konzentrationen bei Patientinnen mit leichter EPH - Gestose (Index 1 - 3) sind gegenüber denen von Patientinnen mit ungestörter Schwangerschaft signifikant verändert ($p < 0,05$).
Die Mittelwerte der untersuchten Seren liegen unterhalb des Medians für die verschiedenen Schwangerschaftswochen bei ungestörter Gravidität.

Der Anstieg gegen die Zeitachse für Plasma $E_3$ frei bei leichter EPH - Gestose unterscheidet sich nicht signifikant gegenüber dem Anstieg der Normalkurve.

Abb. 19 zeigt das Verhalten der Plasma $E_3$ frei Konzentrationen bei leichter EPH - Gestose.



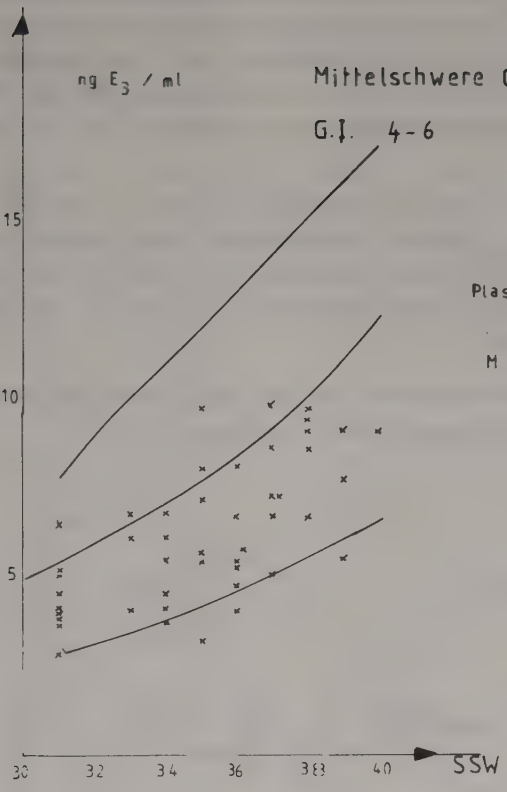



Abb. 20

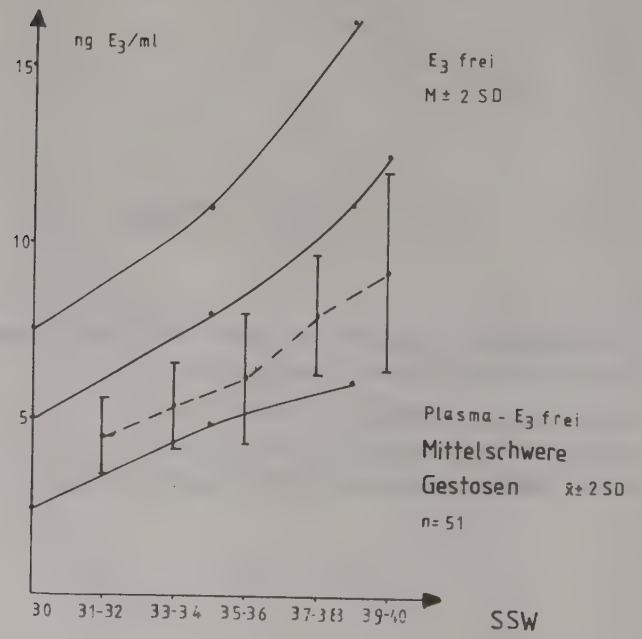
Von 51 untersuchten Plasmaproben fanden sich bei Patientinnen mit mittelschwerer EPH - Gestose bei

0 Pat. Werte oberhalb 2 SD = 0,0 %
45 Pat. Werte innerhalb 2 SD = 88,2 %
6 Pat. Werte unterhalb 2 SD = 11,8 %

Die Plasma $E_3$ frei Konzentrationen bei Patientinnen mit mittelschwerer EPH - Gestose (Index 4 - 6) sind gegenüber den Patientinnen mit ungestörter Schwangerschaft signifikant verändert ($p< 0,05$). Sie unterscheiden sich nicht signifikant von den Konzentrationen bei leichter EPH - Gestose. Die Mittelwerte der untersuchten Seren liegen unterhalb des Medians für die verschiedenen Schwangerschaftswochen bei ungestörter Gravidität.

Der Anstieg gegen die Zeitachse für Plasma $E_3$ frei bei mittelschwerer EPH - Gestose unterscheidet sich signifikant gegenüber dem Anstieg der Normalkurve ($p< 0,05$). Er unterscheidet sich nicht signifikant gegenüber dem Anstieg bei leichter EPH - Gestose.

Abb. 21 zeigt das Verhalten der Plasma $E_3$ frei Konzentrationen bei mittelschwerer EPH - Gestose.



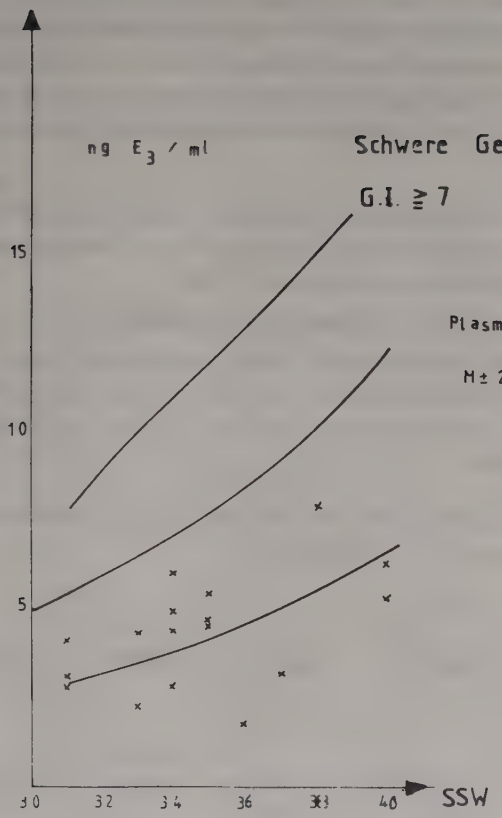



Abb. 22

Von 18 untersuchten Plasmaproben fanden sich bei Patientinnen mit schwerer EPH - Gestose bei

0 Pat. Werte oberhalb 2 SD = 0,0 %
11 Pat. Werte innerhalb 2 SD = 61,05 %
7 Pat. Werte unterhalb 2 SD = 38,85 %

Die Plasma $E_3$ frei Konzentrationen bei Patientinnen mit schwerer EPH - Gestose (Index $\geq$ 7) sind gegenüber denen von Patientinnen mit ungestörter Schwangerschaft signifikant verändert ($p$ 0,01). Sie unterscheiden sich nicht signifikant von den Konzentrationen bei leichter und mittelschwerer EPH - Gestose.

Die Mittelwerte der untersuchten Seren liegen unterhalb des Medians für die verschiedenen Schwangerschaftswochen bei ungestörter Gravidität und außerhalb 2 SD.

Der Anstieg gegen die Zeitachse für Plasma $E_3$ frei bei schwerer EPH - Gestose unterscheidet sich signifikant gegenüber dem Anstieg der Normalkurve ($p < 0,0025$), dem Anstieg bei leichter Gestose ($p < 0,05$) und dem Anstieg bei mittelschwerer Gestose ($p < 0,05$).

Abb. 23 zeigt das Verhalten der Plasma $E_3$ frei Konzentrationen bei schwerer EPH - Gestose.

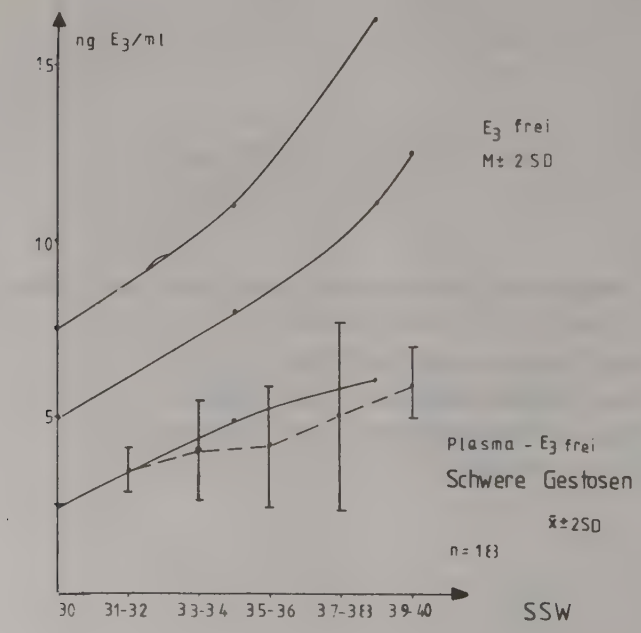
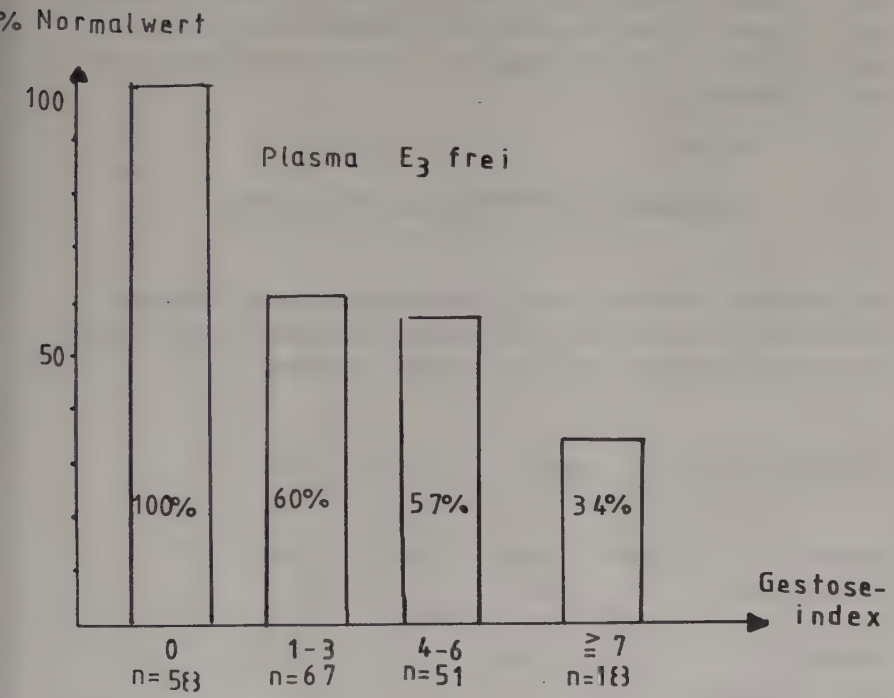


Abb. 24 zeigt die Plasma $E_3$ frei Konzentrationen bei ungestörter Schwangerschaft und bei den verschiedenen Schweregraden der EPH - Gestose. Hier werden sämtliche Einzelwerte auf das Normalkollektiv der dazugehörigen Schwangerschaftswoche bezogen und in Prozenten angegeben.




Beim Vergleich der Werte von Patientinnen mit ungestörter Schwangerschaft mit den Werten von Patientinnen mit leichter EPH - Gestose besteht statistisch ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$).

Ebenso statistisch signifikant unterscheiden sich die Werte bei ungestörter Schwangerschaft von denen bei mittelschwerer EPH - Gestose ($p < 0,05$) und bei schwerer EPH - Gestose ($p < 0,01$).

Der Anstieg gegen die Zeitachse bei ungestörter Gravidität

unterscheidet sich signifikant von dem Anstieg bei mittelschwerer EPH - Gestose ($p < 0,05$) und schwerer EPH - Gestose ($p < 0,0025$).

Ebenso ergeben sich für Plasma $E_3$ frei statistisch signifikante Unterschiede des Anstiegs gegen die Zeitachse zwischen der leichten und der schweren EPH - Gestose ($p < 0,05$) und auch zwischen der mittelschweren und der schweren EPH - Gestose ($p < 0,05$).

## Konjugiertes Plasma-Östriol (Pl.$E_3$ ges.)

Die folgende Tabelle 5 zeigt zusammengefaßt die Konzentrationen von Plasma $E_3$ ges. bei normaler Gravidität, bei leichter, mittelschwerer und schwerer EPH - Gestose.

| Plasma $E_3$ ges | ng/ml | ($\bar{x} \pm 2$ SD) |
|---|---|---|
| normale Gravidität | 110,3 ± 108,6<br>n = 83 | 203,42 ± 182,1<br>n = 166 |
| leichte EPH - Gestose | 69,52 ± 68,7<br>n = 29 | 98,73 ± 116,0<br>n = 38 |
| mittelschwere EPH - Gestose | 65,56 ± 48,6<br>n = 25 | 93,56 ± 83,2<br>n = 26 |
| schwere EPH - Gestose | 37,15 ± 25,0<br>n = 13 | 68,00 ± 49,2<br>n = 5 |
| SSW | 31 - 35 | 36 - 40 |

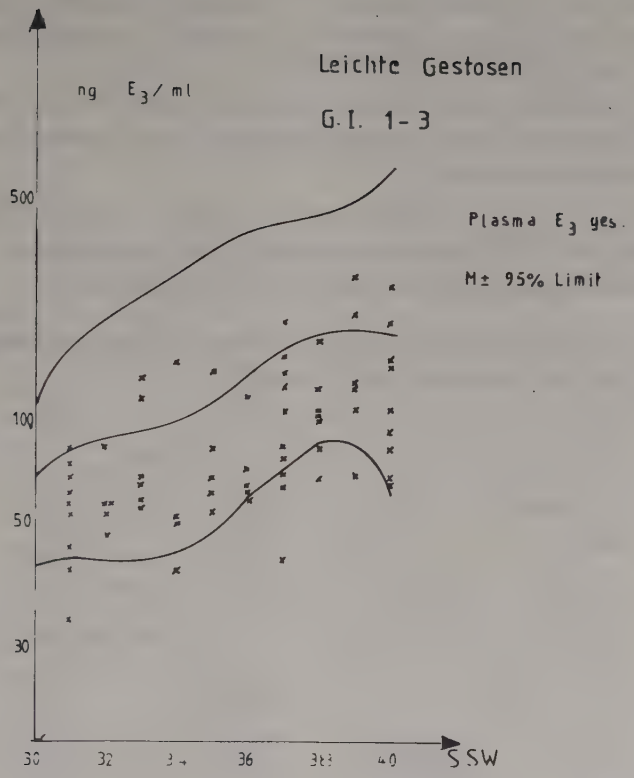



Abb. 25

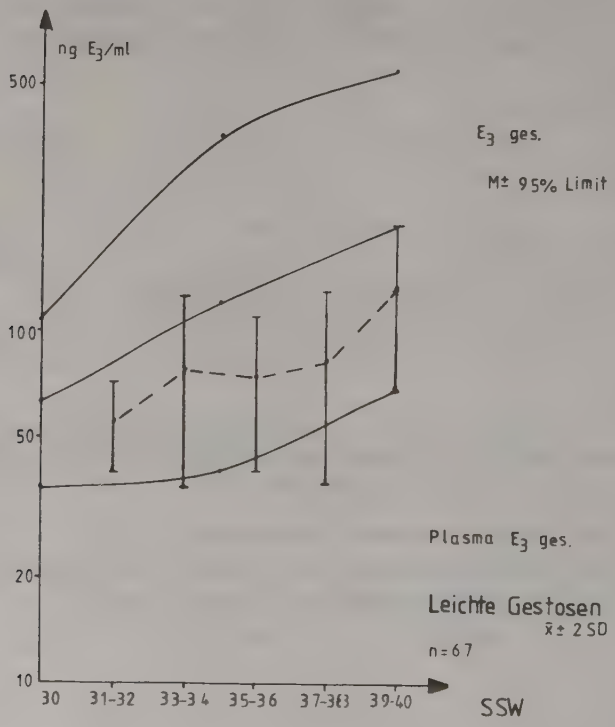
Von 67 untersuchten Plasmaproben fanden sich bei Patientinnen mit leichter EPH - Gestose bei

0 Pat. Werte oberhalb 95 % Limit = 0,0 %
57 Pat. Werte innerhalb 95 % Limit = 85,0 %
10 Pat. Werte unterhalb 95 % Limit = 15,0 %

Die Plasma $E_3$ ges. Konzentrationen bei Patientinnen mit leichter EPH - Gestose (Index 1 - 3) sind gegenüber denen von Patientinnen mit ungestörter Gravidität signifikant verändert ($p < 0,05$).
Die Mittelwerte der untersuchten Seren liegen unterhalb des Medians für die verschiedenen Schwangerschaftswochen bei ungestörter Gravidität.

Der Anstieg gegen die Zeitachse für Plasma $E_3$ ges. bei leichter EPH - Gestose unterscheidet sich signifikant ($p < 0,0025$) gegenüber dem Anstieg der Normalkurve.

Abb. 26 zeigt das Verhalten der Plasma $E_3$ ges. Konzentrationen bei der leichten EPH - Gestose.



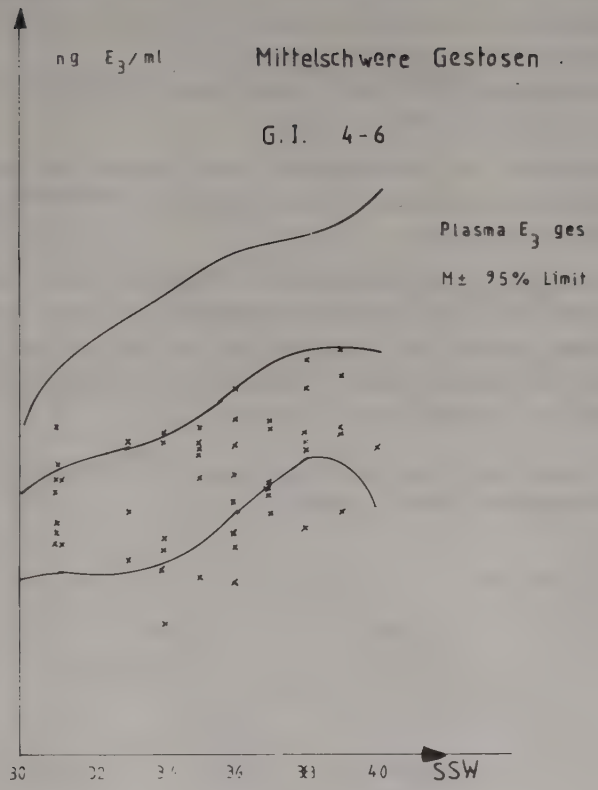



Abb. 27

Von 51 untersuchten Plasmaproben fanden sich bei Patientinnen mit mittelschwerer EPH - Gestose bei

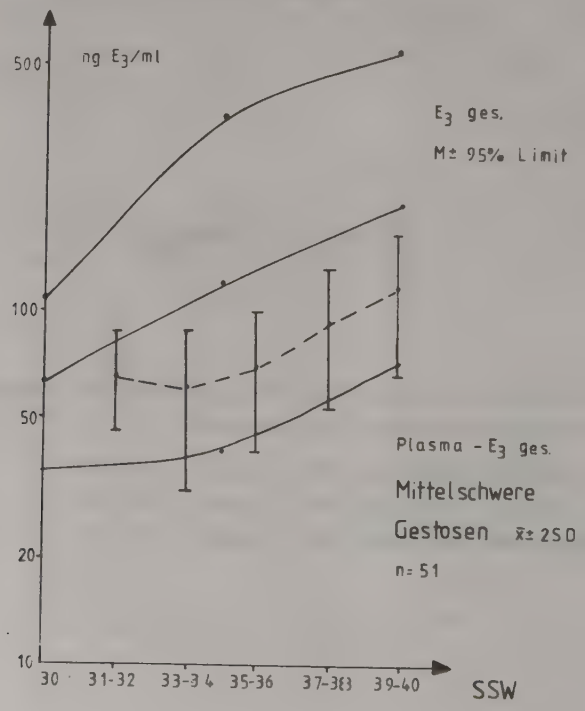
0 Pat. Werte oberhalb 95 % Limit = 0,0 %
40 Pat. Werte innerhalb 95 % Limit = 78,4 %
11 Pat. Werte unterhalb 95 % Limit = 21,6 %

Die Plasma $E_3$ ges. Konzentrationen bei Patientinnen mit mittelschwerer EPH - Gestose (Index 4 - 6) sind gegenüber den Konzentrationen bei Patientinnen mit ungestörter Schwangerschaft signifikant verändert ($p < 0,05$).
Sie unterscheiden sich nicht signifikant von den Konzentrationen bei leichter EPH - Gestose.

Die Mittelwerte der untersuchten Seren liegen unterhalb des Medians für die verschiedenen Schwangerschaftswochen bei ungestörter Gravidität.

Der Anstieg gegen die Zeitachse für Plasma $E_3$ ges. bei mittelschwerer EPH - Gestose unterscheidet sich signifikant gegenüber dem Anstieg der Normalkurve ($p < 0,0025$). Er unterscheidet sich dagegen nicht signifikant gegenüber dem Anstieg der Kurve bei leichter EPH - Gestose.

Abb. 28 zeigt das Verhalten der Plasma $E_3$ ges. Konzentrationen bei mittelschwerer EPH - Gestose.



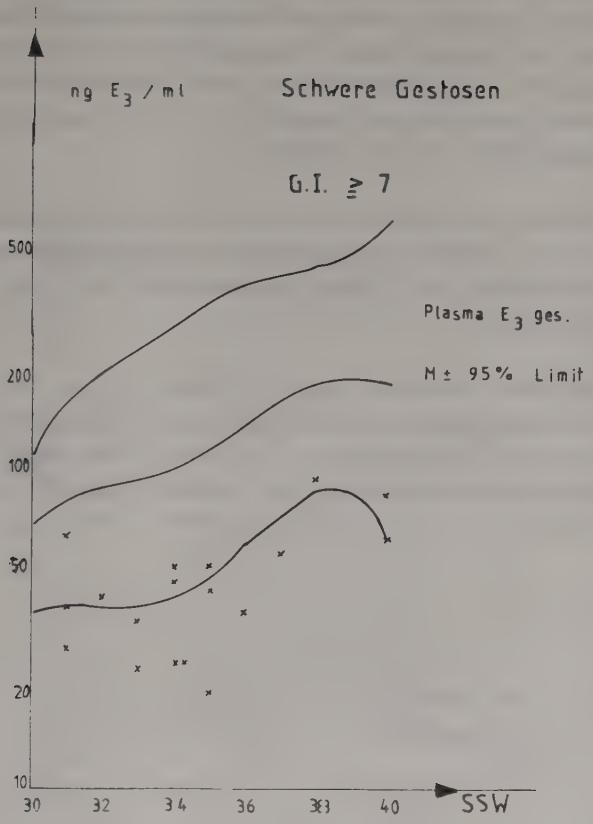



Abb. 29

Von 18 untersuchten Plasmaproben fanden sich bei Patientinnen mit schwerer EPH - Gestose bei

0 Pat. Werte oberhalb 95 % Limit = 0,0 %
8 Pat. Werte innerhalb 95 % Limit = 44,4 %
10 Pat. Werte unterhalb 95 % Limit = 55,6 %

Die Plasma $E_3$ ges. Konzentrationen bei Patientinnen mit schwerer EPH - Gestose (Index $\geq$ 7) sind gegenüber denen von Patientinnen mit ungestörter Schwangerschaft signifikant verändert ($p < 0,05$). Sie unterscheiden sich auch signifikant von den Konzentrationen bei leichter ($p < 0,05$) und mittelschwerer ($p < 0,0025$) EPH - Gestose.

Die Mittelwerte der untersuchten Seren liegen unterhalb des Medians für die verschiedenen Schwangerschaftswochen bei ungestörter Gravidität und teilweise außerhalb des 95 % Vertrauensbereiches.

Der Anstieg gegen die Zeitachse für Plasma $E_3$ ges. bei schwerer EPH - Gestose unterscheidet sich signifikant gegenüber dem Anstieg der Normalkurve ($p < 0,025$). Es ergibt sich kein signifikanter Unterschied zum Anstieg gegen die Zeitachse bei leichter und mittelschwerer EPH - Gestose.

Abb. 30 zeigt das Verhalten der Plasma $E_3$ ges. Konzentrationen bei schwerer EPH - Gestose.

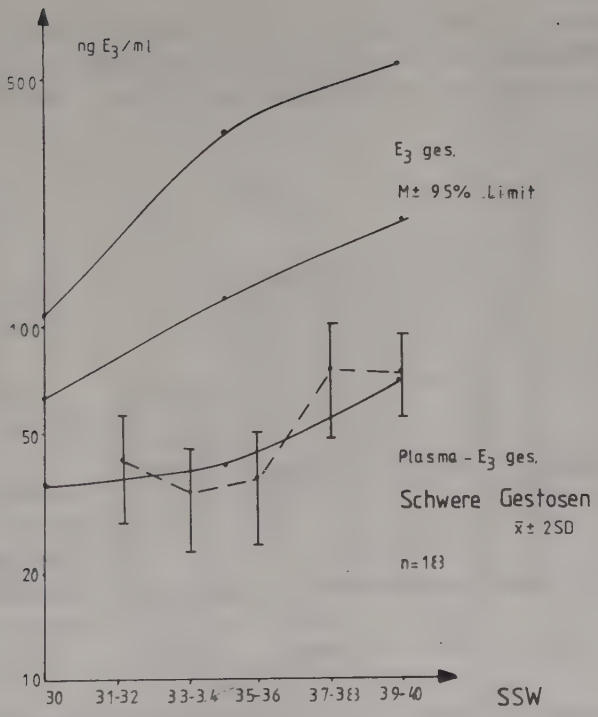
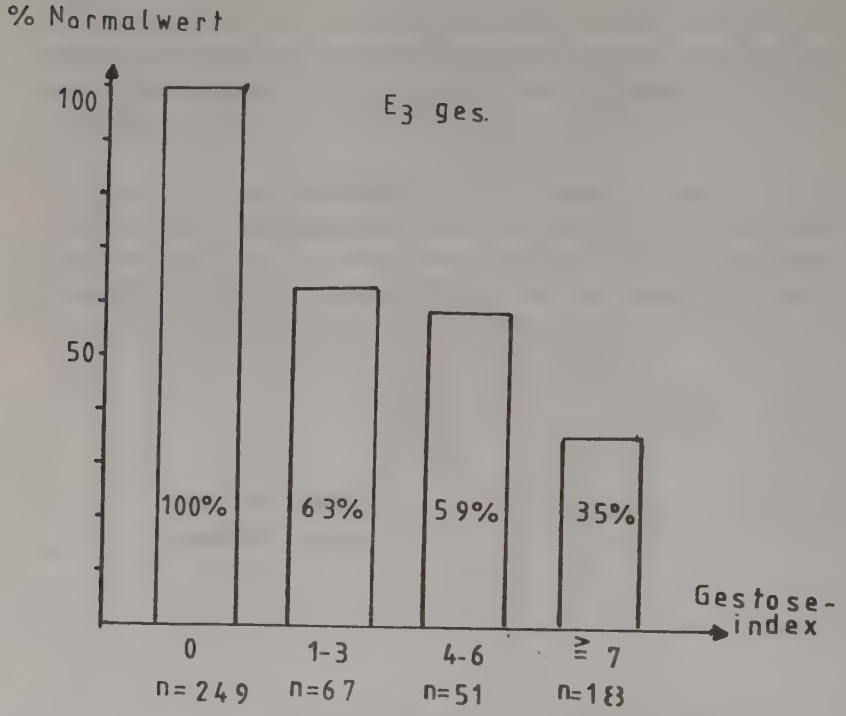


Abb. 31 zeigt die Plasma $E_3$ ges. Konzentrationen bei ungestörter Schwangerschaft und bei den verschiedenen Schweregraden der EPH - Gestose.
Hier werden sämtliche Einzelwerte auf das Normalkollektiv der dazugehörigen Schwangerschaftswoche bezogen und in Prozent angegeben.




Beim Vergleich der Werte von Patientinnen mit ungestörter Schwangerschaft und denen mit leichter EPH - Gestose besteht statistisch ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$).

Statistisch signifikant unterscheiden sich auch die Werte bei ungestörter Schwangerschaft von denen bei mittelschwerer ($p < 0,05$) und bei schwerer EPH - Gestose ($p < 0,05$).

Der Anstieg gegen die Zeitachse für die ungestörte Gravidi-

tät unterscheidet sich signifikant von dem Anstieg bei leichter EPH - Gestose ($p < 0{,}0025$), mittelschwerer EPH - Gestose ($p < 0{,}0025$) und schwerer EPH - Gestose ($p < 0{,}025$).

## Urin-Östriol (Urin $E_3$)

Die folgende Tabelle 6 zeigt zusammengefaßt die ausgeschiedene Östriolmenge im 24-Std.-Urin für die normale Gravidität, die leichte, die mittelschwere und die schwere EPH - Gestose.

| Östriol | mg/die | ($\bar{m} \pm 2$ SD) |
|---|---|---|
| normale Gravidität | 15,23 ± 8,1<br>n = 100 | 20,36 ± 12,9<br>n = 122 |
| leichte EPH - Gestose | 10,90 ± 9,0<br>n = 29 | 14,40 ± 11,4<br>n = 37 |
| mittelschwere EPH - Gestose | 8,94 ± 6,8<br>n = 25 | 13,06 ± 10,05<br>n = 26 |
| schwere EPH - Gestose | 7,28 ± 7,3<br>n = 13 | 6,42 ± 6,2<br>n = 5 |
| SSW | 31 - 35 | 36 - 40 |

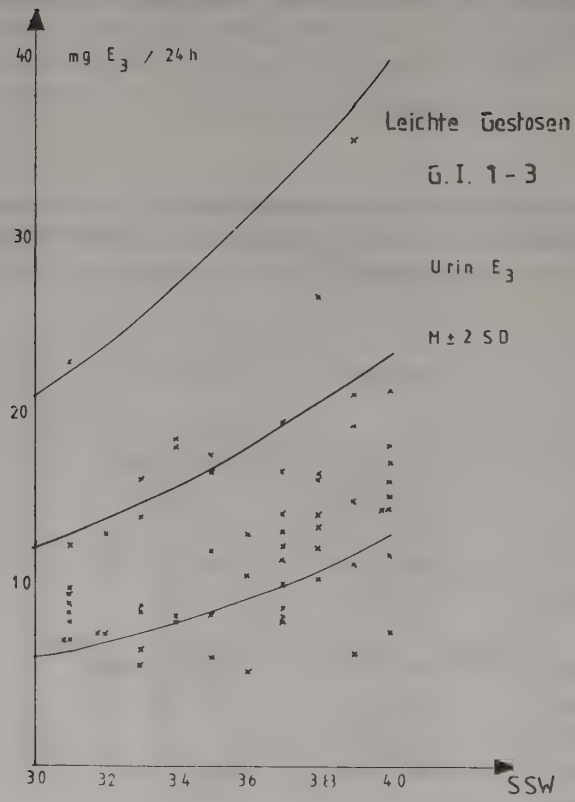



Abb. 32

Von 67 untersuchten Urinproben fanden sich bei Patientinnen mit leichter EPH - Gestose bei

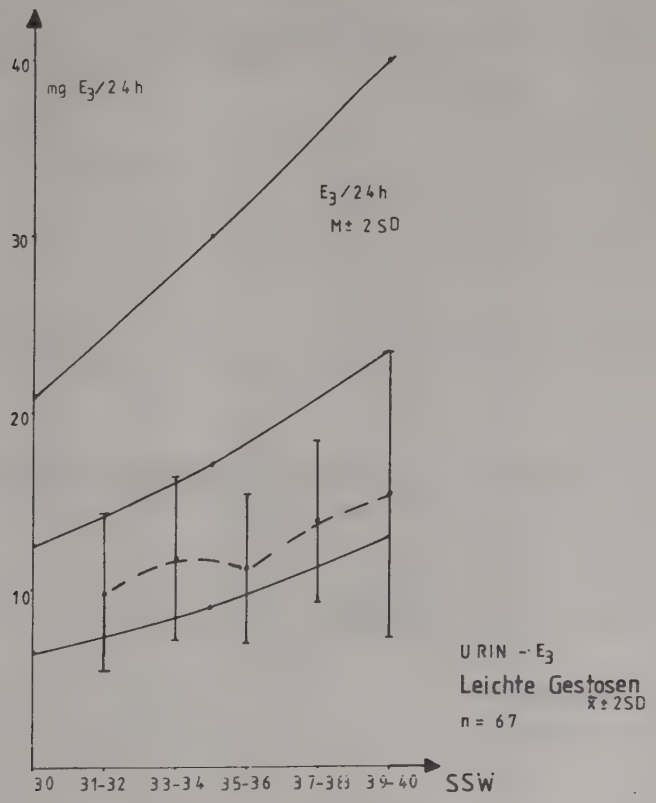
1 Pat. Werte oberhalb 2 SD = 1,5 %
51 Pat. Werte innerhalb 2 SD = 76,1 %
15 Pat. Werte unterhalb 2 SD = 15,4 %

Die Urin $E_3$ Konzentrationen bei Patientinnen mit leichter EPH - Gestose (Index 1 - 3) sind gegenüber denen von Patientinnen mit ungestörter Schwanger schaft hochsignifikant verändert ($p < 0{,}0005$).

Die Mittelwerte der untersuchten Urinproben liegen unterhalb des Medians für die verschiedenen Schwangerschaftswochen bei ungestörter Gravidität.

Der Anstieg gegen die Zeitachse für Urin $E_3$ bei leichter EPH - Gestose unterscheidet sich signifikant gegenüber dem Anstieg der Normalkurve ($p < 0{,}025$).

Abb. 33 zeigt das Verhalten der Urin $E_3$ Konzentrationen bei der leichten EPH - Gestose.



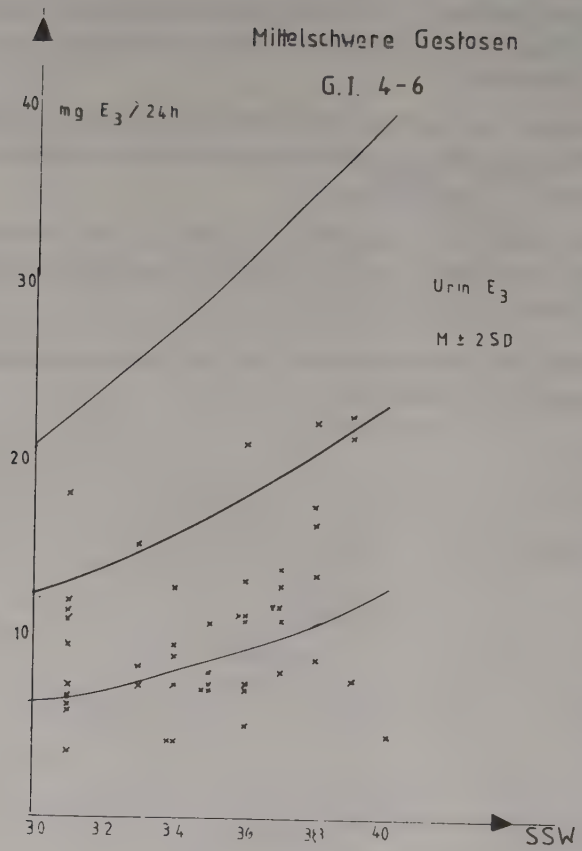



Abb. 34

Von 51 untersuchten Urinproben fanden sich bei Patientinnen mit mittelschwerer EPH - Gestose bei

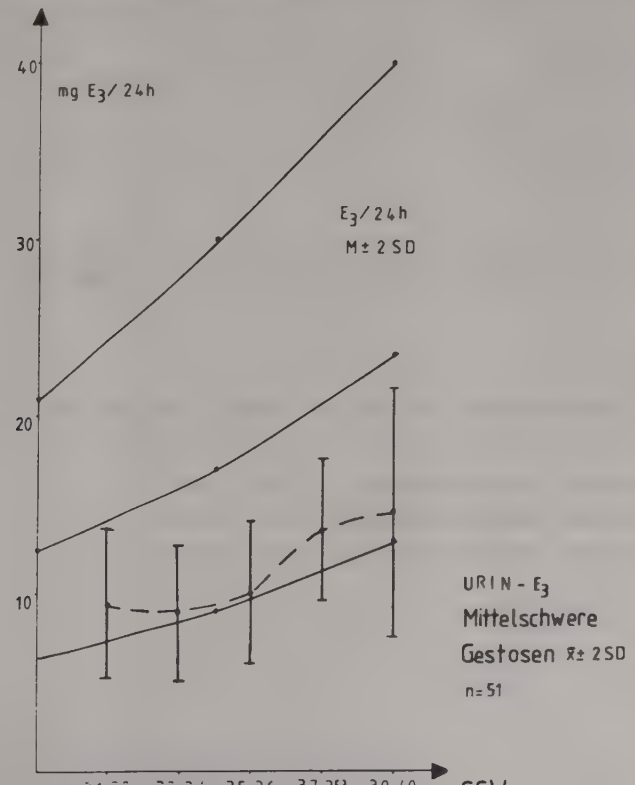
0 Pat. Werte oberhalb 2 SD = 0,0 %
33 Pat. Werte innerhalb 2 SD = 64,7 %
18 Pat. Werte unterhalb 2 SD = 35,3 %

Die Urin $E_3$ Konzentrationen bei Patientinnen mit mittelschwerer EPH - Gestose (Index 4 - 6) sind gegenüber den Konzentrationen bei Patientinnen mit ungestörter Schwangerschaft hochsignifikant verschieden ($p < 0{,}0005$). Sie unterscheiden sich auch signifikant von den Konzentrationen bei leichter EPH - Gestose ($p < 0{,}05$).

Die Mittelwerte der untersuchten Urinproben liegen unterhalb des Medians für die verschiedenen Schwangerschaftswochen bei ungestörter Gravidität.

Der Anstieg gegen die Zeitachse für Urin $E_3$ bei mittelschwerer EPH - Gestose unterscheidet sich signifikant gegenüber dem Anstieg der Normalkurve ($p < 0{,}05$).
Er unterscheidet sich nicht signifikant gegenüber dem Anstieg der Kurve bei leichter EPH - Gestose.

Abb. 35 zeigt das Verhalten der Urin $E_3$ Konzentrationen bei mittelschwerer EPH - Gestose.



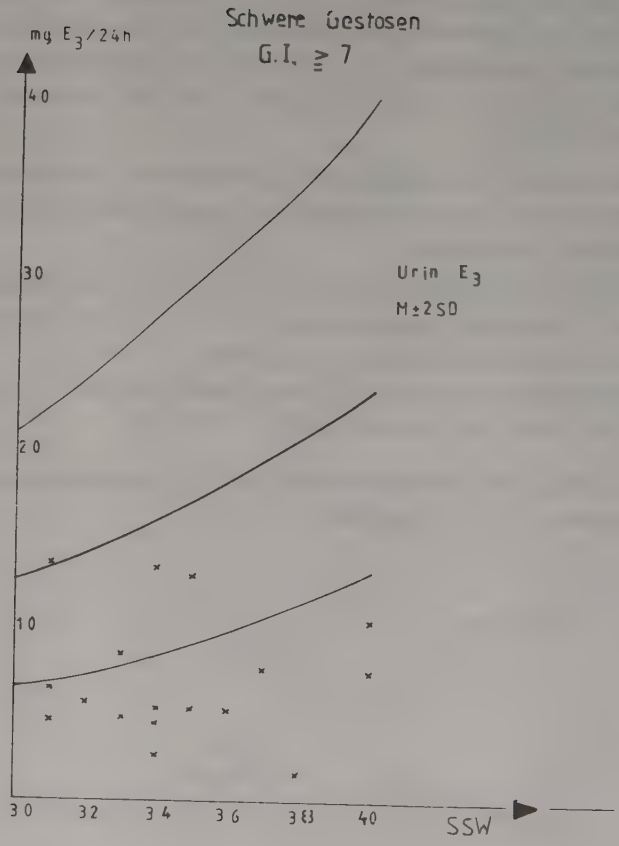



Abb. 36

Von 18 untersuchten Urinproben fanden sich bei Patientinnen mit schwerer EPH - Gestose bei

0 Pat. Werte oberhalb 2 SD = 0,0 %
4 Pat. Werte innerhalb 2 SD = 22,2 %
14 Pat. Werte unterhalb 2 SD = 77,8 %

Die Urin $E_3$ Konzentrationen bei Patientinnen mit schwerer EPH - Gestose (Index $\geq$ 7) sind gegenüber den Konzentrationen bei Patientinnen mit ungestörter Schwangerschaft hochsignifikant verändert ($p < 0{,}0005$). Sie unterscheiden sich auch signifikant von den Konzentrationen bei leichter EPH - Gestose ($p < 0{,}005$). Es ergibt sich kein signifikanter Unterschied zu den Konzentrationen bei mittelschwerer EPH - Gestose.

Die Mittelwerte der untersuchten Urinproben liegen unterhalb des Medians für die verschiedenen Schwangerschaftswochen bei ungestörter Gravidität und außerhalb 2 SD.

Der Anstieg gegen die Zeitachse für Urin $E_3$ bei schwerer EPH - Gestose unterscheidet sich signifikant gegenüber dem Anstieg der Normalkurve ($p < 0{,}01$), gegenüber dem Anstieg bei leichter ($p < 0{,}05$) und mittelschwerer EPH - Gestose ($p < 0{,}05$).

Abb. 37 zeigt das Verhalten der Urin $E_3$ Konzentrationen bei schwerer EPH - Gestose.

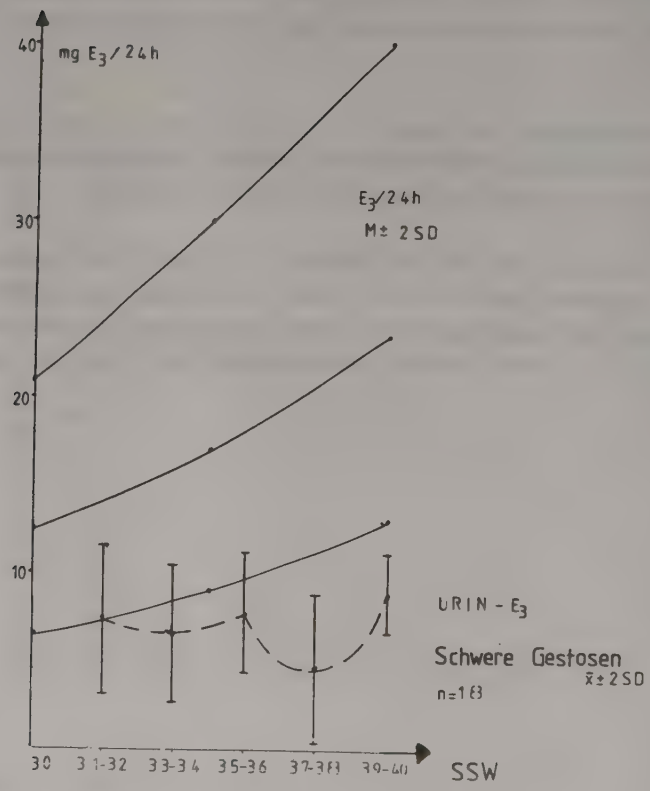
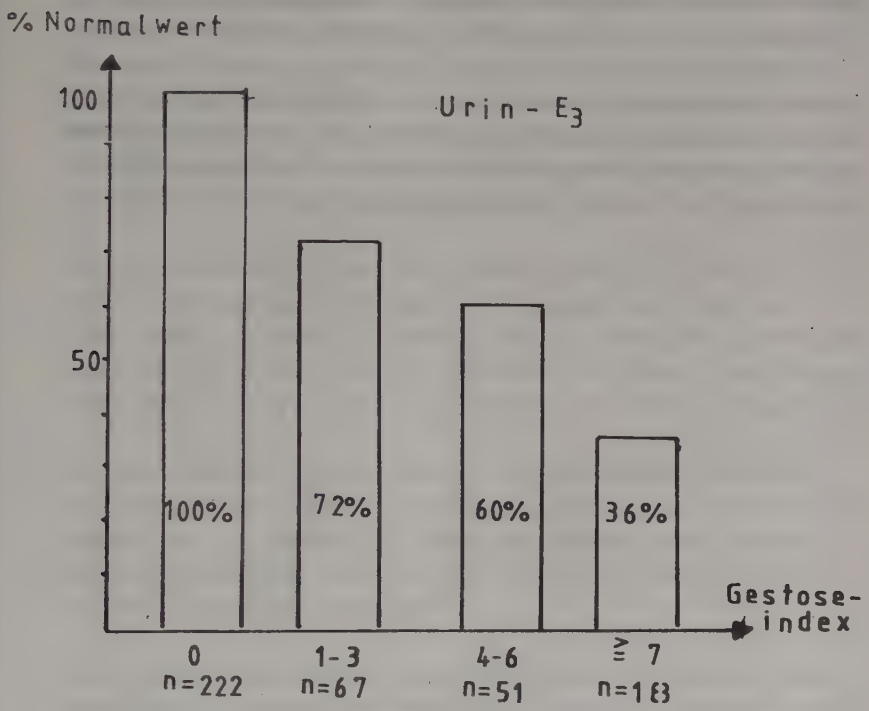


Abb. 38 zeigt die Urin $E_3$ Konzentrationen bei ungestörter Schwangerschaft und bei den verschiedenen Schweregraden der EPH - Gestose. Hier werden sämtliche Einzelwerte auf das Normalkollektiv der dazugehörigen Schwangerschaftswoche bezogen und in Prozenten angegeben.




Beim Vergleich der Werte von Patientinnen mit ungestörter Schwangerschaft mit den Werten von Patientinnen mit leichter EPH - Gestose besteht statistisch ein hochsignifikanter Unterschied ($p < 0{,}0005$).

Ebenso statistisch hochsignifikant unterscheiden sich die Werte bei ungestörter Schwangerschaft von den Werten bei mittelschwerer und schwerer EPH - Gestose (jeweils $p < 0{,}0005$).

Der Anstieg gegen die Zeitachse bei ungestörter Gravidität unterscheidet sich signifikant von dem Anstieg bei leichter EPH - Gestose ($p < 0{,}025$), bei mittelschwerer EPH - Gestose ($p < 0{,}05$) und bei schwerer EPH - Gestose ($p < 0{,}01$).

Ebenso ergaben sich signifikante Unterschiede im Anstieg gegen die Zeitachse zwischen den Werten für leichte und schwere EPH - Gestose ($p < 0{,}05$) und zwischen den Werten für mittelschwere und schwere EPH-Gestose ($p < 0{,}05$).

## Diskussion

EPH - Gestosen treten bei etwa 10 % aller Schwangerschaften auf. Es steht somit die Gestose immer wieder im Blickpunkt klinischen und wissenschaftlichen Interesses. Da die Ätiologie bis heute weitgehend unbekannt ist, muß sich die Therapie dieses Krankheitsbildes nach wie vor auf klinische Erfahrungen und auf die Prophylaxe dieser schwangerschaftsspezifischen Erkrankung stützen. Die EPH - Gestose stellt für die perinatale Mortalität einen wesentlichen Faktor dar, deshalb ist es notwendig, den Schweregrad der Gestose möglichst frühzeitig erfassen zu können.

Zur klinischen Erfassung des Schweregrades der Gestose wurde der von Rippmann und Goeke 1971 eingeführte Gestose - Index benützt. Staudach (1972), Dobler und Renold (1972) und Weber (1975) konnten zeigen, daß die Indexhöhe dieses Gestose - Index deutlich mit kindlichen Komplikationen korreliert.

Als endokrinologische Parameter zur Überwachung der EPH - Gestose wurden in der vorliegenden Arbeit das unkonjugierte Plasma-Östriol (Plasma $E_3$ frei), das konjugierte Plasma-Östriol (Plasma $E_3$ ges.) und die 24-Std.-Urinöstriolausscheidung (Urin $E_3$) gemessen.

Dabei zeigt sich bei der ungestörten Schwangerschaft eine statistisch signifikante Korrelation sowohl zwischen Urin $E_3$ und Plasma $E_3$ ges. bzw. Plasma $E_3$ frei. Auch das Plasma $E_3$ frei korreliert signifikant mit dem Plasma $E_3$ ges. Dies erweist sich auch in dem ähnlichen Kurvenverlauf für $E_3$ frei, $E_3$ ges. und Urin $E_3$ über die gesamte gemessene Schwangerschaftsdauer. (siehe Abb. 14 - 17)

Diese Ergebnisse stimmen gut mit den in der Literatur angegebenen Werten überein (Goebelsmann et al. (1975), Goebel et al. (1974), Dubin et al. (1973), Klopper et al. (1975)). Eine verringerte aber immer noch statistisch signifikante

Korrelation zwischen den einzelnen Parametern zeigt sich auch bei der leichten und mittelschweren Gestose. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch Boots et al. (1974), Gurpide et al. (1971), Thomssen (1977) und Fliegner (1976).
Bei der schweren EPH - Gestose kann keine signifikante Korrelation zwischen den einzelnen Parametern nachgewiesen werden.

Wenn man die unterschiedlichen Synthesewege sowohl des freien als auch des konjugierten Östriols und des Urin-Östriols berücksichtigt (s. Kapitel: Östrogen-Metabolismus bei der Mutter), so spricht die Tatsache, daß es überhaupt eine Korrelation zwischen den einzelnen Parametern gibt, für die Annahme, daß alle drei Parameter hauptsächlich einen gemeinsamen Faktor messen, nämlich die $E_3$ Produktion der fetoplazentaren Einheit.

Der Anteil des freien Plasma $E_3$ am gesamten Plasma $E_3$ beträgt gleichbleibend ca. 8 % sowohl bei der ungestörten Schwangerschaft als auch bei den verschiedenen Schweregraden der Gestose (Übereinstimmung mit Goebelsmann (1975), Diczfalusy (1969), Smith (1965)).

Das Verhältnis Urin $E_3$ / Plasma $E_3$ frei nimmt von 1,9 bei der leichten Gestose auf 1,73 bei der schweren Gestose ab. Ebenso verringert sich das Verhältnis Urin $E_3$ / Plasma $E_3$ ges. von 0,175 auf 0,143.
Dies zeigt einen stärkeren Anstieg der Konzentration des Plasma-Östriols gegenüber der Konzentration des Urin-Östriols bei zunehmendem Schweregrad der Gestose an.

Die von einigen Autoren (Marthur et al. (1973), Klopper et al. (1975), Nachtigall et al. (1968), Carrington et al. (1970)) bei schwerer Gestose beobachtete starke Erniedrigung des Urin-Östriols bei gleichzeitiger starker Erhöhung des Plasma-Östriols (vor allem des konjugierten Plasma $E_3$) auf Grund einer verminderten renalen Clearance von konjugiertem $E_3$ bei schwerer EPH - Gestose konnte bei Einzelfällen be-

stätigt werden, trifft jedoch nicht auf das gesamte Kollektiv zu, da sich bei der schweren Gestose die Mittelwerte für das konjugierte $E_3$ außerhalb 2 SD der Normalkurve bewegen und statistisch ein signifikanter Unterschied zwischen den Normalwerten und den Werten für die schwere Gestose besteht. Eine irreführend hohe Plasma $E_3$ Konzentration bei schwerer Gestose scheint es so trotz der morphologischen Veränderungen an der Niere bei der EPH - Gestose nur bei Frauen zu geben, die schon vor der Schwangerschaft einen präexistenten Nierenschaden hatten.

In der vorliegenden Arbeit wurden die einzelnen Meßwerte in Beziehung zu dem oben erwähnten Gestose - Index gesetzt. Dabei zeigt sich, daß es bei allen drei gemessenen endokrinologischen Parametern schon signifikante Unterschiede zwischen dem Kollektiv der Schwangeren mit leichter Gestose (Gestose - Index 1 - 3) und dem Kollektiv der Schwangeren mit ungestörter Gravidität gibt.
Diese Ergebnisse unterscheiden sich von denen von Weber (1975) und Heller (1975), die erst bei mittelschweren Gestosen einen signifikanten Unterschied zum Normalkollektiv finden konnten.

Ebenso kann zwischen dem Kollektiv der Schwangeren mit mittelschwerer (Gestose - Index 4 - 6) und schwerer Gestose (Gestose - Index = 7) und dem Kollektiv der Schwangeren mit ungestörter Gravidität für alle drei bestimmten endokrinologischen Parameter ein signifikanter Unterschied gefunden werden.

Die Östriol-Konzentration entspricht bei leichter Gestose beim freien Plasma $E_3$ noch 60 % der Norm, beim konjugierten Plasma $E_3$ noch 63 % der Norm und beim Urin $E_3$ noch 72 % der Norm.

Bei der schweren Gestose vermindern sich diese Werte auf 35, 34 und 36 % der Norm. Janisch et al. (1975), Weiss et al. (1977), von Holst et al. (1977) und Klopper et al. (1975)

sind zu ähnlichen Ergebnissen gekommen.

Somit scheint der Schweregrad der EPH - Gestose, ausgedrückt im Gestose - Index, gut mit erniedrigten Östriol-Werten sowohl im Plasma (bei konjugiertem und unkonjugiertem Östriol) und im Urin übereinzustimmen. Sowohl die Konzentration des konjugierten als auch die Konzentration des unkonjugierten Östriols im Serum nimmt mit zunehmendem Schweregrad der Gestose statistisch signifikant ab. Ebenso verhält sich das Urin-Östriol. In diesem Punkt unterscheiden sich die drei untersuchten Parameter nicht wesentlich voneinander. Auch Garoff et al. (1976), Bashore et al. (1977) und Lindberg et al. (1974) haben bei mittelschwerer und schwerer Gestose Östriolwerte gefunden, die deutlich unter dem Durchschnitt liegen.

Eine wichtige Information über das fetale Befinden ergibt sich aus der Steigung der Verlaufskurve mehrerer aufeinander-folgender Östriolmessungen. Fällt diese Steigung wesentlich flacher aus als die Steigung der dazugehörigen Normalkurve, besteht Gefahr für das kindliche Wohlbefinden. (Masson et al. (1973), Klopper et al. (1975), Hull (1976), Altmann et al. (1978), Thomsen et al. (1977))

In der vorliegenden Arbeit wurde daher untersucht, inwieweit die einzelnen Parameter (konjugiertes Plasma $E_3$, unkonjugiertes Plasma $E_3$, Urin $E_3$) in der Lage sind, mit zunehmendem Gestosegrad eine Minderung des Anstiegs gegen die Zeitachse, verglichen mit dem Anstieg der ungestörten Gravidität, zu messen.

Für alle drei Parameter ergeben sich hier signifikant flachere Steigungen als beim Normalkollektiv, wenn man das Kollektiv der mittelschweren und schweren Gestosen mit dem der ungestörten Gravidität vergleicht.

Zusätzlich ergibt sich beim unkonjugierten (freien) Plasma $E_3$ ein signifikanter Unterschied des Anstiegs der Kurve zwi-

schen leichten und schweren und dem zwischen mittelschweren und schweren Gestosen. Beim konjugierten Plasma $E_3$ ergibt sich hier kein signifikanter Unterschied.

Auch bei der Bestimmung des Urin $E_3$ ergibt sich ein signifikanter Unterschied im Anstieg der Kurven gegen die Zeitachse sowohl zwischen leichten und schweren als auch zwischen mittelschweren und schweren Gestosen.

In diesem Punkt zeigt das unkonjugierte (freie) Plasma-Östriol bessere Ergebnisse als das konjugierte Plasma-Östriol. Mit der Messung des freien Plasma $E_3$ läßt sich also eine kritische Abflachung der Östriol-Verlaufskurve besser und früher erkennen als mit der Messung des konjugierten Östriols im Plasma.
Zusätzlich zu diesen besseren Meßergebnissen gibt es überzeugende theoretische Gründe, die auf dem mütterlichen Metabolismus der Östrogene beruhen, dafür, daß man unkonjugiertes (freies) $E_3$ im mütterlichen Plasma bestimmen muß, wenn man die fetoplazentare Funktion unverfälscht messen will (siehe auch Kapitel über die Biosynthese der Östrogene und den Östrogen-Metabolismus bei der Mutter). Dafür spricht, daß konjugiertes $E_3$ im mütterlichen Plasma und im Urin das metabolische Produkt sowohl von $E_1$, $E_2$ als auch von $E_3$ ist und so nicht spezifisch die $E_3$ - Produktion der fetoplazentaren Einheit reflektiert. Die Produktion von $E_3$ durch die fetoplazentare Einheit kann jedoch nur durch die Messung des freien $E_3$ spezifisch bestimmt werden, wenn man eine konstante Verstoffwechselung (Clearance) durch die Leber annimmt.
Bei Frauen mit EPH - Gestose ist weit mehr die Funktion der Niere als die der Leber beeinträchtigt, und so wird durch veränderte Clearanceraten eher die Konzentration des konjugierten $E_3$ als die des freien $E_3$ beeinflußt.

In der vorliegenden Arbeit kann gezeigt werden, daß die Bestimmung des $E_3$ im 24-Std.-Urin statistisch gleich gute (und zum Teil sogar höher signifikante) Ergebnisse bringt wie die Bestimmung des konjugierten und des unkonjugierten $E_3$ im

Plasma. Abgesehen davon, daß die oben aufgeführten theoretischen Gründe auch für das Urin $E_3$ zutreffen, sprechen folgende Gründe gegen die Bestimmung des Urin $E_3$:

Bei der Sammlung des 24-Std.-Urins ergeben sich oft große Fehler, die Handhabung und Aufbewahrung der Urinproben gestaltet sich schwieriger als die der Plasmaproben. Bei der Urin $E_3$ Bestimmung dauert es länger, bis man eine Information über das Ergebnis bekommt. Die Messungen sind nicht ohne weiteres, auch nicht täglich mehrfach wiederholbar, so wie es bei der Plasma $E_3$ Bestimmung möglich ist.

Bei der Wahl der zu messenden Östriol-Fraktion sind auch die Fluktuationsmuster sowohl des freien als auch des konjugierten Plasma $E_3$ und des Urin $E_3$ zu beachten.

Von mehreren Autoren, so von Diczfalusy (1969) und von Townsley (1973) wurde beobachtet, daß es zu einem Abfall des freien Plasma $E_3$ - Spiegels am späten Morgen und zu einem Abfall des Plasma $E_3$ ges. - Spiegels am Abend kommt. Dies ist als eine Reaktion auf den am Morgen steigenden mütterlichen Cortisolspiegel zu sehen, der den fetalen ACTH-Ausstoß vermindert, was zu einer verminderten $E_3$ Produktion führt (siehe Kapitel Biosynthese der Östrogene).

Andere Autoren (Macourt (1971), Shearmann (1972), Masson (1972), Masson (1973), Klopper (1976), Thompson (1977), Bashore (1977), Hull (1975), Katagiri (1976) und Künzig (1975)) zeigen jedoch, daß es im Plasma kein gleichbleibendes tägliches Fluktuationsmuster von $E_3$ frei und $E_3$ ges. gibt, oder sie vertreten die Ansicht, daß dies keine Rolle spielt. Die täglichen Schwankungen des Urin $E_3$ werden von den Autoren ziemlich einheitlich mit bis zu 30 % beschrieben. Bei den Tagesschwankungen für $E_3$ frei werden Werte zwischen 13,2 % und bis zu 30 % angegeben. Die täglichen Fluktuationen für $E_3$ ges. werden mit ungefähr 15 % angegeben. Jedoch konnte Klopper et al. (1975) zeigen, daß bei allen drei Östriolfraktionen die Tagesschwankungen bei Schwangeren mit EPH -

Gestose größer waren als bei gesunden Schwangeren. Die größte Variabilität hat dabei $E_3$ ges.,dessen Tagesschwankungen sich von 5 % bei gesunden Schwangeren auf 30 % bei Schwangeren mit EPH - Gestose erhöhen. Die Tagesschwankungen von $E_3$ frei erhöhen sich von 15 auf 20 %.

Diese Schwankungen können zum Teil schon innerhalb weniger Minuten auftreten und sind wohl von einer Änderung der plazentaren Durchblutung abhängig, da die größten Fluktuationen mit uterinen Kontraktionen korrelieren (Masson (1973), Hull (1976)).
Insgesamt zeigt sich, daß die Tagesschwankungen im Plasma im Schnitt unter denen des Urins liegen und daß unter den Bedingungen der EPH - Gestose offensichtlich Plasma $E_3$ frei die geringste Fluktuation aufweist.

## Zusammenfassung

Sowohl von den gewonnenen Meßergebnissen als auch von der Praktikabilität und vom theoretischen Ansatz her eignet sich das unkonjugierte (freie) Plasma $E_3$ von den drei untersuchten Parametern am besten dazu, den Schweregrad einer Gestose möglichst frühzeitig zu erfassen, zumal es unter den Bedingungen der EPH - Gestose die geringste Fluktuation aufzuweisen scheint.

Alle drei gemessenen Östriolfraktionen zeigen durch verminderte Plasma- bzw. Urinkonzentrationen den zunehmenden Schweregrad der EPH-Gestose an.

Alle drei gemessenen Paramter verhalten sich, auch bei zunehmendem Gestosegrad, gleichbleibend zueinander.
Damit konnte gezeigt werden, daß sie alle einen gemeinsamen Faktor, nämlich die $E_3$ Produktion durch die fetoplazentare Einheit messen.

## Literatur

Adlercreutz, H. and T. Luukkainen: Identification and determination of oestrogens in various biological materials in pregnancy.
Ann. Clin. Res. 2, 365-380, 1970

Adlercreutz, H., M.J. Tikkanen, K. Wichmann, A. Svanborg, and A. Anberg: Recurrent jaundice in pregnancy. Quantitative determination of urinary estrogens, including studies in pruritis gravidarum.
J. Clin. Endocr. Metab. 38, 51-57, 1974

Altmann, P., H. Janisch, E. Müller-Tyl, E. Reinold, J. Spona und L. Havelec: Serumöstriol als Parameter der Funktion der fetoplazentaren Einheit.
Wien. Klin. Wochenschr. 90, 121-127, 1978

Aherne, W. and M.S. Dunnill: Morphometry of the human placenta.
Brit. Med. Bull. 22, 1-15, 1966

Bashore, R.A. and J.R. Westlake: Plasma Unconjugated Estriol Values in High-Risk Pregnancy.
Am. J. Obstet. Gynecol. 128, 371-380, 1977

Becker, V.: Probleme der path. Anatomie der Placenta.
Mat. Med. Nordmark, 22, 445, 1970

Beling, C.G.: Hormone biogenesis in the foetoplacental unit.
In: Scholler, R.: Hormone Investigations in Human Pregnancy. Sepe, Paris 1974

Boots, L., J.B. Younger, J.W. Mullis, and L.R. Beck: Endocrinology of the maternal-fetoplacental

unit.
Am. J. Obstet. Gyn. 120, 515-523, 1974

Browne, J.C. and N. Veall: The maternal placental blood flow in normotensive and hypertensive women.
J. Obstet. Gynec. Brit. Emp. 60, 141-147, 1953

Bülow, W.: Klinische Feststellungen, Obduktionen und Plazentabefunde bei perinatalem Tod.
Diss. Berlin 1973

Carrington, E.R., M.J. Oesterling, and F.M. Adams: Renal clearance of estriol in complicated pregnancies.
Am. J. Obstet. Gynec. 106, 1131-1143, 1970

Cedard, L., E. Alsat, M.J. Urtasun, and J. Varangot: Studies on the mode of action of luteinizing hormone and chorionic gonadotropin on estrogenic biosynthesis and glycogenolysis by human placenta perfused in vitro.
Steroids 16, 361-375, 1970

Diczfalusy, E.: Role of the foetus, placenta and mother in steroidogenesis at mid-gestation.
Advances in Bioscience 6. Shering Symposium, Pergamon Press 1970

Diczfalusy, E.: Endocrine functions of the human fetus and placenta.
Am. J. Obstet. Gynec. 119, 419-433, 1974

Diczfalusy, E. and S. Mancuso: Oestrogen metabolism in pregnancy.
In: Klopper, A., E. Diczfalusy: Foetus and Placenta.
Blackwell, Oxford 1969

Dobler, U. und Ph. Renold: Die Aussagekraft des pränatal bestimmten Gestose - Index auf die postnatale Prognose des Kindes.
In: Ch. Rippert, E.T. Rippmann. EPH-Gestosis 5th Meeting. Aarau 1972.
Hans Huber, Publishers, Bern - Stuttgart - Wien 1974

Dubin, N.H., C.D. Crystle, G.F. Grannis, and J.D. Townsley: Comparison of maternal serum estriol and urinary estrogen determination as indices of fetal health.
Am. J. Obstet. Gyn. 115, 835-841, 1973

Fliegner, J.R.: Placental function and renal tract studies in pre-eclampsia with proteinuria and long-term maternal consequences.
Am. J. Obstet. Gynecol. 126, 211-217, 1976

Fox, H.: Fibrosis of placental villi.
J. Path. Bact. 95, 573-579, 1968

Friedberg, V. und E. Hochuli: Schwangerschaftstoxikosen (in: Gyn. und Geburtshilfe; Hrsgb. O. Käser, V. Friedberg, K.G. Ober, K. Thomsen, J. Zander.) G. Thieme, Stuttgart 1967

Friedberg, V.: Regelwidrigkeiten des mütterlichen Organismus in der Schwangerschaft.
In: Martius, Lehrbuch der Geburtshilfe, Thieme-Verlag, Stuttgart 1974

Gant, N.F., G.L. Daley, and S. Chand: A study of angiotensin II pressor response throughout primigravid pregnancy.
J. Clin. Invest. 52, 2682, 1973

Garoff, L. and M. Seppaelae: Toxemia of Pregnancy: Assessment of fetal distress by urinary estriol and circulating human placental lactogen and alpha-fetoprotein levels.
Am. J. Obstet. Gynecol. 126, 1027-1033, 1976

Gerl, D. und G. Ehrhard: Morphologische Untersuchungen des "Fibrinoids" der menschlichen Plazenta.
Zbl. allg. Path. 112, 237-245, 1969

Goebel, R. und E. Kuss: Östrogene in der Schwangerschaft.
Geburts- und Frauenheilkunde 34, 329-338, 1974

Goebelsmann, U. and R.B. Jaffe: Oestriol Metabolism in Pregnant Women.
Acta Endocr. 66, 679-693, 1971

Goebelsmann, U., L.C. Chen, M. Saga, R.M. Makamura, and R.B. Jaffe: Plasma concentration and protein binding of oestriol and its conjugates in pregnancy.
Acta Endocr. 74, 592-604, 1973

Goebelsmann, U., H. Katagiri, F.Z. Stanczyk, C.L. Cetrulo, and R.K. Freeman: Estriol assays in obstetrics.
J. of Steroid Biochemistry, 6, 703-709, 1975

Goeke, G.: In: E.T. Rippmann. Gestosis-Index. S. 13-15, 63-65.
Sandoz Ltd. Basel 1971

Goeke, G.: EPH - Gestose der Mutter. Risiko für das Kind.
Dtsch. Ärztebl. 69, 3090-3093, 1972

Gurpide, E., M.E. Giebenhain, L. Tseng, and W.G. Kelly: Radioimmunoassay for estrogens in human pregnancy urine, plasma and amniotic fluid. Am. J. Obstet. Gyn. 109, 897-906, 1971

Heap, R.B.: Role of hormones in pregnancy. In: Austin, C.R., R.V. Short: Reproduction in mammals. 3. Hormones in Reproduction. Cambridge University Press 1972

Heller, S., H. Weber, S. Kunz und H. Glomm: Das Verhalten von HPL, HCG, Östriol und Parametern der Blutgerinnung und Fibrinolyse bei der EPH - Gestose. Arch. Gynäkol. 219, 426, 1975

Holst, T. von, T. Gerhard, P. Vecsei und B. Runnebaum: Hormonbestimmungen im Blut und im Harn bei Frauen mit EPH - Gestose. Arch. Gynäkol. 224, 124-125, 1977

Huber, C.P., J.E. Carter, and F. Vellios: Lesions of the circulatory system of the placenta. A study of 234 placentas with special reference to the development of infarcts. Am. J. Obstet. Gynec. 81, 560-573, 1961

Hull, M.G.R.: The clinical application of plasma oestrogen assays in human late pregnancy. Bibliogr. Repro. 26, 1, 111, 1975

Hull, M.G.R.: Estrogen assays on urine and blood. J. Perinat. Med. 4, 137-162, 1976

Hull, M.G.R. and T. Chard: Hormonal aspects of fetoplacental function. In: Beard, R.W., P.W. Nathanielsz: The fetus: physiology and medicine. W.B. Saunders & Co., London 1976

Isherwood, D.M. and R.E. Oakey: Control of oestrogen production in human pregnancy: effect of trophic hormoneson steroid biosynthesis by the foetal adrenal gland in vitro.
J. Endocr. 68, 321-329, 1976

Janisch, H., S. Leodolter, E. Müller-Tyl, E. Reinold, J. Spona und H. Fröhlich: Optimale Überwachung bei EPH - Gestose und Plazentainsuffizienz sui generis.
Z. Geburtshilfe Perinatol. 179, 169-178, 1975

Katagiri, H., W. Distler, R.K. Freeman, and U. Goebelsmann: Estriol in pregnancy. IV. Normal concentrations, diurnal and/or episodic variations, and day-to-day changes of unconjugated and total estriol in late pregnancy plasma.
Am. J. Obstet. Gynec. 124, 272-280, 1976

Kloos, K.: Die Pathogenese der Neugeborenenasphyxie.
Z. ärztl. Fortbild. 55, 939, 1966

Kloos, K. und M. Vogel: Pathologie der Perinatalperiode.
Thieme Stuttgart 1974

Klopper, A., V. Jandial, and G. Wilson: Plasma steroid assay in the assessment of foetoplacental function.
J. of Steroid Biochemistry, 6, 651-656, 1975

Krause, W., V. Schirrmeister, W. Stoll und H. Lauterbach: Das Verhalten der utero-plazentaren Durchblutung in Gegenüberstellung zu hormonanalytischen Untersuchungen bei der intrauterinen Retardierung und unter dem Einfluß einer intravenösen Langzeitheparinapplikation.
Z. Geburtshilfe Perinatol. 181, 352-357, 1977

Kubli Nierenbeteiligung bei Schwangerschaftsspätgestose.
In: Schettler, Innere Medizin,
Thieme Verlag 1976

Künzig, H., W. Geiger, and R. Berg: Studies on the fluctuation of unconjugated estrone, estradiol-17β and estriol in pregnancy plasma.
Acta Endocr. 80 Suppl. 199, 233, 1975

Kuss, E.: Klinisch-chemische Untersuchungen zur Überwachung der gefährdeten Schwangerschaft.
Gynäkologe 7, 124-150, 1974

Kyank, H. und H. Gülzow: Erkrankungen während der Schwangerschaft.
VEB Thieme, Leipzig 1972

Laga, E.M., S.G. Driscoll, and H.N. Munro: Human Placental Structure: Relationship to Fetal Nutrition.
In: Josimovitch, J.B., M. Reynolds, E. Cobo: Lactogenic Hormones, Fetal Nutrition and Lactation.
John Wiley & Sons, New York 1974

Levitz, M., G.P. Condon, J. Dancis, U. Goebelsmann, G. Eriksson, and E. Diczfalusy: Transfer of Estriol and Estriol Conjugates Across the Human Placenta Perfused in Situ ad Mid-pregnancy.
J. clin. Endocr. Metab. 27, 1723-1729, 1967

Levitz, M., H. Jirku, S. Kadner, and B.K. Young: Estriol conjugates in body fluids in late human pregnancy.
J. of Steroid Biochemistry, 6, 663-667, 1975

Lindberg, B., E. Johansson, and B. Nilsson: Plasma Levels of nonconjugated Oestradiol-17 β and Oestriol in High Risk Pregnancies. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 53, Suppl. 32, 37-51, 1974

Ludwig, H.: Pathologische Fibrinierung bei Spätgestose. in: Die Spätgestose; Hrsgb. E.T. Rippmann; Schwabe Basel/Stuttgart 1970

Macourt, D., C.S. Corker, and F. Naftolin: Plasma oestriol in pregnancy. J. Obstet. Gyn. Brit. Com. 78, 335-340, 1971

Mathur, R.S., A.B. Leaming, and H.O. Williamson: Assessment of "free" and conjugated estriol in uncomplicated and complicated pregnancy plasma. Am. J. Obstet. Gynec. 117, 316-320, 1973

Marti, J.J.: Immunogestosis: A new etiologic concept of "essential" EPH gestosis, with special consideration of the primigravid patient. Am. Journal of Obstet. and Gynec. 128, 489-493, 1977

Martius, G.* (siehe S. 88 unten)

Masson, G.M.: Plasma oetriol in pre-eclampsia. J. Obstet. Gyn. Brit. Com. 80, 206-209, 1973

Masson, G.M.: Plasma oestriol concentration during normal pregnancy. J. Obstet. Gyn. Brit. Com. 80, 201-205, 1973

Masson, G.M.: Plasma oestriol in retarded intrauterine fetal growth. J. Obstet. Gyn. Brit. Com. 80, 423-428, 1973

Masson, G.M.: Plasma Oestriol in Pregnancy Complicated by Essential Hypertension.
J. Obstet. Gyn. Brit. Com. 80, 712-717, 1973

Masson, G.M. and G.R. Wilson: Variability of total plasma oestriol in late human pregnancy.
Journal of Endocrinology, 54, 245-250, 1972

Nachtigall, L., M. Bassett, U. Hogsander, and M. Levitz: Plasma estriol levels in normal and abnormal pregnancies: an index of fetal welfare.
Am. J. Obstet. Gyn. 101, 638-648, 1968

Oakey, R.E., L.R.A. Bradshaw, S.S. Eccles, S.R. Stitch, and R.R. Heys: The rapid estimation of oestrogens in pregnancy to monitor foetal risk.
Clinica Chimica Acta, 15, 35-45, 1967

Odell, W.D. and D.L. Moyer: Physiology of Reproduction.
Mosby, St. Louis, 1971

Podoba, V., T.H. Rizkallah, and W.G. Kelly: Radioimmunoassay for estrogens in maternal blood in late pregnancy: values for normal and complicated pregnancy.
Am. J. Obstet. Gyn. 117, 321-330, 1973

Pulkkinen, M.O. and K. Willman: Maternal steroids and umbilical cord plasma estriol during treatment with penicillines.
Research on Steroids, Vol. V, 467, 1973

Rippmann, E.T. und C. Rippert: EPH - Gestosis, Diagnose und Resultate.
De Gruyter, Berlin 1972

Rosso, P. and M. Winick: Intrauterine growth retardation. A new systematic approach based on the clinical and biochemical characteristics of this condition.
J. Perinat. Med. 2, 147-160, 1974

Sandberg, A.A. and W.R. Slaunwhite: Studies on phenolic steroids in human subjects.
J. Clin. Invest. 44, 694-702, 1965

Shearmann, R.P., N.D. Jools and I.D. Smith: Maternal and fetal venous plasma steroids in relation to parturition.
J. Obstet. Gyn. Brit. Com. 79, 212-215, 1972

Siiteri, P.K. and MacDonald, P.C.: Placental estrogen biosynthesis during human pregnancy.
J. Clin. Endocr. Metab. 26, 751-761, 1966

Simmer, H.H., D. Tulchinsky, E.M. Gold, M. Frankland, M. Greipel, and A.S. Gold: On the regulation of estrogen production by cortisol and adrenocorticotrophic hormone in human pregnancy of term.
Am J. Obstet. Gynec. 119, 283-291, 1974

Sims, E.A.H.: Pre-eclampsia and related complications of Pregnancy.
Amer. J. Obstet. Gynec. 107, 154-181, 1970

Slaunwhite, W.R., R.Y. Kirdani, and A.A. Sandberg: Metabolic aspects of estrogens in man.
In: Geiger, S.R.: Handbook of Physiology, Section 7, Vol. II, part 1.
Williams & Wilkins, Baltimore 1973

Smith, O.W. and D.D. Hagermann: Quantitative Estimation of Estrogen Conjugates in Late Pregnancy Plasma.
J. clin. Endocr. Metab. 25, 732-741, 1965

Sophian, J.: Pregnancy - Nephropathie
Butterworths, London 1972

Staudach, A.: Der Gestose - Index, ein Parameter zur Beurteilung des Risikograde für Mutter und Kind.
In: Ch. Rippert, E.T. Rippmann. EPH - Gestosis. 5 th Meeting, Aarau 1972.
Hans Huber, Publishers, Bern-Stuttgart-Vienna 1974

Swapp, G.H., G.M. Masson, and A. Klopper: The renal clearance of oestriol in late human pregnancy.
Brit. J. Obstet. Gynaec. 82, 132-136, 1975

Taylor, N.F. and C.H.L. Shackleton: New estetrols in pregnancy urine.
Steroids 24, 185-190, 1974

Thomsen, K.: Plazentabefunde bei Spätgestose und ihre ätiologische Zuordnung.
Arch. Gynäk. 185, 476-503, 1955

Thompson, J. and G. Haven: Evaluation of a radioimmunoassay for serum unconjugated estriol using commercial reagents.
Am. J. Clin. Pathol. 68, 474-480, 1977

Tikkanen, M.J.: Urinary excretion of estriol conjugates in normal pregnancy.
J. of Steroid Biochemistry, 4, 57-63, 1973

Tikkanen, M.J. and H. Adlercreutz: Effect of the enterohepatic circulation on the pattern of oestriol conjugates in pregnancy urine.
Research on Steroids, Vol. V, 467, 1973

Townsley, J.D.: Inhibition of placental 3 - hydroxy - steroid dehydrogenase by naturally occurring steroids. A potential mechanism regulating oestrogen synthesis from unconjugated precursors.
Acta Endocr. 79, 740-748, 1975

Townsley, J.D., E.J. Rubin, and C.D. Crystle: Evaluation of placental steroid 3-sulfatase and aromatase activities as regulators of estrogen production in human pregnancy.
Am. J. Obstet. Gynec. 117, 345-350, 1973

Tulchinsky, D.: Placental secretion of unconjugated estrone, estradiol and estriol into the maternal and fetal circulation.
J. Clin. Endocr. Metab. 36, 1079-1087, 1973

Vogel, M.: Morphologische Äquivalente der respiratorischen und nutritiven Plazentainsuffizienz.
Arch. Gynäk. 214, 224-226, 1973

Weber, H.: Überwachung der EPH-Gestose durch Gestose-Index und Hormonuntersuchungen.
Fortschr. Med. 95, 1630-1634, 1977

Weiss, P.A. und R. Winter: Die Überwachung der Risikoschwangerschaft anhand der Ausscheidung von Östriol-16-Glucuronid.
Geburtshilfe Frauenheilkd. 37, 615-618, 1977

* Martius, G.: Geburtshilfe in Stichworten. De Gruyter, Berlin 1972

# Lebenslauf

Am 16. März 1953 wurde ich, Albrecht Rieber, als Sohn des Karl Rieber und der Dr.med. Brigitte Rieber, geb. Mayer in Nagold geboren.

Von 1960 bis 1964 besuchte ich die Grundschule in Nagold. Im Frühjahr 1964 trat ich in das Otto-Hahn Gymnasium in Nagold ein, wo ich am 13.6.1972 das Abitur ablegte.

Im Wintersemester 1972/73 begann ich mein Medizinstudium an der Eberhard - Karls - Universität in Tübingen. Dort bestand ich 1975 die ärztliche Vorprüfung, 1976 den ersten, 1978 den zweiten Teil der ärztlichen Prüfung.
Das Praktische Jahr legte ich 1978/79 an den Städtischen Krankenanstalten Esslingen ab.
Am 23. Oktober 1979 bestand ich in Esslingen den Dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.